

Revista do Grupo de Estudos do Cancro do Pulmão

VOL. VI, N.º 2; 2009

EDITORIAL

ARTIGOS ORIGINAIS

Estudo de Fase II de Carboplatina e Gemcitabina, em perfusão contínua a ritmo constante, e Carboplatina e Gemcitabina, em perfusão convencional, como Quimioterapia de 1.ª linha para o Carcinoma do Pulmão Não Pequenas Células Avançado, Estadios IIIB e IV – GECP 05/05

*Bárbara Parente, Fernando Barata, Ana Fernandes,
Encarnação Teixeira, Teresa Almodôvar, Ana Barroso,
Ana Figueiredo, Sara Conde*

Representações do doente face à etiologia da sua doença oncológica

Ana Rita Vicente, Agostinho Costa

ARTIGOS DE REVISÃO

Síndromes Paraneoplásicas no Cancro do Pulmão

Cidália Rodrigues, Fernando Barata

Cancro do pulmão e disfagia

Ana Sofia Vilariça, Teresa Mourato, Agostinho Costa

CASOS CLÍNICOS

O adulto jovem com neoplasia do pulmão metastizada – a propósito de um caso clínico.

Ana Figueiredo, Fernando Barata

Neoplasia do timo – a propósito de um caso clínico

*Bruno Santos, Susana Carreira, Filomena Medeiros,
Agostinho Costa*

ACTIVIDADES DO GECP

Revista do Grupo de Estudos do Cancro do Pulmão



Director

Dr. Agostinho Costa

Corpo Redactorial

Dr. Fernando Barata
Dr.^a Bárbara Parente
Dr.^a Cármem Calçada
Prof. Dr. Venceslau Hespanhol
Dr. António Araújo

Conselho Científico

Prof. Dr. Henrique Queiroga
Pneumologista / Hospital S. João, Porto
Dr. Hernâni Lencastre
Cirurgião Torácico / CHVNGaia / Espinho
Dr. José Dinis
Oncologista / IPOFG, Porto
Dr.^a Marta Soares
Oncologista / IPOFG, Porto
Dr. Paulo Costa
Radioterapeuta / HPP, Porto
Dr.^a Rosete Nogueira
Anatomopatologista / CHVNGaia / Espinho
Dr.^a Teresa Almodôvar
Pneumologista / IPOFG, Lisboa

Direcção do GECP

Dr. Fernando Barata
Presidente
Dr.^a Bárbara Parente
Secretária
Dr.^a Cármem Calçada
Tesoureira
Prof. Dr. Venceslau Hespanhol
Vogal
Dr. António Araújo
Vogal



Revista do Grupo de Estudos do Cancro do Pulmão Volume 6. Número 2, 2009

Página da Direcção	5
Editorial.....	7
Artigos Originais	
Estudo de Fase II de Carboplatina e Gemcitabina, em perfusão contínua a ritmo constante, e Carboplatina e Gemcitabina, em perfusão convencional, como Quimioterapia de 1. ^a linha para o Carcinoma do Pulmão Não Pequenas Células Avançado, Estadios IIIB e IV – GECP 05/05.....	9
<i>Bárbara Parente, Fernando Barata, Ana Fernandes, Encarnação Teixeira, Teresa Almodóvar, Ana Barroso, Ana Figueiredo, Sara Conde</i>	
Representações do doente face à etiologia da sua doença oncológica	19
<i>Ana Rita Vicente, Agostinho Costa</i>	
Artigos de Revisão	
Síndromes Paraneoplásicas no Cancro do Pulmão	27
<i>Cidália Rodrigues, Fernando Barata</i>	
Cancro do pulmão e disfagia.....	39
<i>Ana Sofia Vilariça, Teresa Mourato, Agostinho Costa</i>	
Casos Clínicos	
O adulto jovem com neoplasia do pulmão metastizada – a propósito de um caso clínico.....	53
<i>Ana Figueiredo, Fernando Barata</i>	
Neoplasia do timo – a propósito de um caso clínico	59
<i>Bruno Santos, Susana Carreira, Filomena Medeiros, Agostinho Costa</i>	
Actividades do GECP	65
Acta da Assembleia Geral.....	67
Reunião de Outono	69



Página da Direcção

O Grupo de Estudos do Cancro do Pulmão (GECP) surgiu em 2000 como resultado da necessidade de juntar esforços na promoção do conhecimento em Oncologia Pulmonar. Juntámos oncologistas, cirurgiões torácicos, radioterapeutas, pneumologistas, imagiologistas, patologistas e outros.

Definimos objectivos: dinamizar o desenvolvimento de unidades de oncologia com interesse no cancro do pulmão; promover a ligação e a troca de opiniões entre as pessoas com interesse particular no cancro do pulmão; facilitar e incentivar a troca de experiências e fomentar a investigação em oncologia pulmonar, criando estruturas de apoio à investigação básica e à investigação clínica.

Somos dos grupos mais activos em Portugal. Temos no nosso currículo, com muito orgulho, a realização de cinco ensaios clínicos multidisciplinares e vários estudos observacionais. Editamos semestralmente a nossa Revista onde partilhamos publicações originais, estudos e casos clínicos. Nos últimos anos, abordámos questões temáticas como o cancro do pulmão no não fumador, no idoso ou o cancro do pulmão e a mulher. Anualmente, realizamos duas reuniões plenárias onde apresentamos e discutimos temas de grande actualidade. Criámos o nosso site, www.gecp.net, local que queremos dinâmico e actual. Estivemos e estamos presentes nas múltiplas mesas-redondas, simpósios e congressos com temáticas relacionadas com o cancro do pulmão. Atribuímos bolsas no domínio do apoio à investigação e da formação no estrangeiro. Colaboramos com a Coordenação Nacional para as Doenças Oncológicas, quer na elaboração da rede de referenciação quer, mais recentemente, nas normas de orientação terapêutica.

Realizámos em 2005, 2006 e 2008 o nosso Congresso Nacional. Vamos em 2010, coincidindo com dez anos da nossa actividade, organizar o 4.º Congresso Português do Cancro do Pulmão, que terá lugar em Aveiro, no Centro de Congressos, nos dias 14, 15 e 16 de Outubro de 2010. Temos um programa actual e aliciante. Vamos falar de assuntos da investigação básica aos cuidados paliativos. Vamos debater temas como o presente e futuro do tratamento oncológico à farmaco-economia.

Vamos contar com a colaboração de colegas de prestígio e saber, nacionais e internacionais, para que, à semelhança dos anteriores, seja um tempo de reflexão e referência. Vamos contar com a mas-siva presença dos mais novos, com os seus trabalhos e o seu dinamismo, expresso sob a forma de posters, para ampla discussão e debate. Teremos quatro simpósios-satélite organizados em colabora-ção com a Indústria Farmacêutica, onde serão abordados temas actuais enquadrados no programa geral do Congresso.

Somos e seremos sempre um grupo de amigos que partilham objectivos e projectos e conti-nuamos unidos para cada vez melhor tratarmos os que nos procuram.

A Direcção do GECP
Novembro de 2009

Editorial

Este número da Revista do Grupo de Estudos do Cancro do Pulmão engloba um conjunto de artigos com características bem distintas mas todos com marcada vertente formativa.

Na reunião da Primavera do GECP, Torres Vedras – 23 de Maio de 2009, foram apresentados e discutidos vários casos clínicos, que pelas suas características, quer à data do diagnóstico, quer durante a sua evolução, poderiam suscitar dúvidas quanto à conduta terapêutica.

A sua discussão aberta, em pequenos grupos multidisciplinares, constituiu um óptimo momento de aprendizagem e contribuiu até para a orientação terapêutica de alguns casos que estavam ainda em acompanhamento.

Neste número da Revista, publicamos dois dos **Casos Clínicos** apresentados.

Incentivar os Internos a publicar os seus **Artigos de Revisão** e dar-lhes condições de o fazerem é não só um contributo para a sua formação e para a valorização do seu currículo como constitui também um meio de disponibilizar, a todos os profissionais, informação actualizada sobre os temas tratados.

Foram estas as razões que nos levaram a publicar um artigo sobre síndromes paraneoplásicas e outro sobre disfagia no contexto do cancro do pulmão.

Aqui deixamos também o nosso desafio aos Internos para que nos enviem os seus trabalhos que desejem publicar.

Fazem parte desta Revista dois **Artigos Originais**. Num deles, destaca-se a parceria da Pneumologia Oncológica com a Psicologia numa perspectiva multidisciplinar defendida nos Estatutos do GECP. O outro artigo original reflecte outro tipo de actividade consignada nos nossos Estatutos que é a realização de ensaios clínicos.

Publicamos neste número o resultado final do ensaio GECP 05/05: **Estudo de Fase II de Carboplatina e Gemcitabina, em perfusão contínua a ritmo constante, e Carboplatina e Gemcitabina, em perfusão convencional, como Quimioterapia de 1.ª linha para o Carcinoma do Pulmão Não Pequenas Células Avançado, Estadios IIIB e IV.**

Como se pode ler na Página da Direcção, a realização de ensaios clínicos constitui um motivo de orgulho para o GECP e são prova da sua vitalidade, dadas as enormes dificuldades que têm de ser enfrentadas desde o desenho do estudo até à sua conclusão.

Deve constituir também motivo de orgulho para todos os membros do Grupo o facto de outro dos nossos ensaios, o estudo **COIMBRA**, ter sido seleccionado para apresentação oral na 13th World Conference on Lung Cancer, recentemente realizada.

Agostinho Costa



Estudo de Fase II de Carboplatina e Gemcitabina, em perfusão contínua a ritmo constante, e Carboplatina e Gemcitabina, em perfusão convencional, como Quimioterapia de 1.^a linha para o Carcinoma do Pulmão Não Pequenas Células Avançado, Estadios IIIB e IV – GECP 05/05.

Phase II study of Carboplatin and Gemcitabine, prolonged fixed dose perfusion, versus Carboplatin and Gemcitabine, usual perfusion, as 1st-line chemotherapy for stage IIIB and IV non-small-cell lung cancer – GECP 05/05.

Bárbara Parente¹; Fernando Barata²; Ana Fernandes³; Encarnação Teixeira⁴; Teresa Almodôvar⁵; Ana Barroso¹; Ana Figueiredo²; Sara Conde¹.

barbaraparente@gmail.com

¹ Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho, EPE; ² Centro Hospitalar de Coimbra; ³ Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro, EPE; ⁴ Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte, EPE; ⁵ Instituto Português de Oncologia de Lisboa, Francisco Gentil, EPE.

Grupo de Estudos do Cancro do Pulmão (GECP)

RESUMO

A associação carboplatina (C) + gemcitabina (G) é frequentemente utilizada para o tratamento, em primeira linha, do carcinoma pulmonar não pequenas células (CPNPC) avançado ou metastático.

O mecanismo de entrada da gemcitabina-trifosfato, metabolito activo da G, no interior da célula é saturável pelo que se admite que a administração de G em perfusão contínua permite obter maior concentração intracelular e maior eficácia terapêutica.

Com o objectivo primário de avaliar a taxa de respostas, o GECP promoveu um estudo de fase II em que se compararam a associação de carboplatina (AUC = 5, d1) e G (1200 mg/m² d1,8) em que esta foi administrada em perfusão contínua durante 120 minutos (Braço A) vs administração convencional de 30 mn (Braço B). Foram aleatorizados 108 doentes com características demográficas e clínicas semelhantes.

A taxa de respostas ao 3.^º (A – 39,5 vs B – 30,4 %) e ao 6.^º ciclos (A – 28,6 vs B – 25,6 %) não apresentaram diferenças significativas. Também não se verificaram diferenças com significado estatístico noutros parâmetros de eficácia – tempo até progressão, sobrevivência mediana (A – 285 vs B – 280 dias) – nem na toxicidade. Dada a maior comodidade para o doente e a menor ocupação da sala de tratamento, recomenda-se o uso da perfusão convencional de 30 minutos.

Palavras-chave: gemcitabina, perfusão contínua, CPNPC, GECP

ABSTRACT

Carboplatin (C) + Gemcitabine (G) combination is frequently prescribed as 1st-line treatment for advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC).

Intracellular accumulation of gemcitabine-triphosphate, the active metabolite of G, is dependent on the total exposure time and rate of administration and we can hypothesize that prolonged perfusion could enhance the antitumor activity of G. With the main purpose to evaluate response rate, the Portuguese Lung Cancer Study Group (GECP) promote this phase II trial comparing the association of carboplatin ($AUC = 5, d1$) and G ($1200 \text{ mg/m}^2 d1,8$). In Arm A, G was given in a fixed dose rate infusion during 120 minutes vs the standard 30 minutes infusion in, Arm B. One hundred and eight patients were randomized; demographic and clinical characteristics were similar in both arms. Response rate after 3rd (A – 39,5 vs B – 30,4 %) and 6th cycles (A – 28,6 vs B – 25,6 %) didn't show significant differences. Also we didn't find statistical significant differences regarding to time to progression and median survival (A – 285 vs B – 280 days) neither in toxicity. Considering patient commodity and reduced occupation of treatment room, we recommend 30 minutes perfusion.

Key-words: gemcitabine, fixed dose perfusion, NSCLC, GECP.

1. INTRODUÇÃO

Os esquemas de Quimioterapia (QT) que contenham derivados da platina em associação com outros fármacos, constituem a terapêutica padrão de primeira linha em doentes com cancro do pulmão não pequenas células (CPNPC) avançado e com bom *performance status*.

Um regime de QT padrão largamente utilizado é a associação cisplatina / gemcitabina. As principais desvantagens deste esquema são a nefrototoxicidade e neurotoxicidade irreversível da cisplatina, bem como a elevada proporção de trombocitopenias observadas. A cisplatina necessita de procedimentos especiais de hidratação, o que faz com que muitos oncologistas apenas utilizem este esquema com internamento dos doentes. A carboplatina é menos nefrotóxica, neurotóxica e emetogénea que a cisplatina. A ausência de nefrotoxicidade permite a administração em ambulatório, sem necessidade de hidratação forçada.

Os fármacos carboplatina e gemcitabina não apresentam toxicidade cumulativa e ambos têm significativa actividade em monoterapia. A combinação tem sido estudada em várias investigações clínicas

e foi documentado efeito aditivo entre os fármacos. Os dados farmacocinéticos favorecem a administração da gemcitabina seguida da da carboplatina.

Devido ao mecanismo de entrada do metabolito activo gemcitacina-trifosfato ser saturável, uma perfusão de ritmo constante ($10 \text{ mg/m}^2/\text{minuto}$) faz com que se verifiquem concentrações intracelulares mais elevadas e, deste modo, há vantagens teóricas neste esquema em comparação com a perfusão normal com duração de 30 minutos.

À luz do conhecimento disponível, até à data, não existe nenhum ensaio clínico randomizado em nenhuma doença oncológica que permita esclarecer o ponto anterior e por isso o Grupo de Estudos do Cancro do Pulmão (GECP) propôs-se estudar um esquema que teoricamente combina as vantagens de uma combinação de um regime quimioterápico padrão, com um composto platínico, no tratamento do CPNPC avançado com um perfil de toxicidade reduzido, bem como a possibilidade de administração da carboplatina em Hospital de Dia e ainda promove uma disponibilidade intracelular mais elevada do metabolito activo da gemcitabina através da perfusão contínua a ritmo constante.

2. METODOLOGIA DO ESTUDO

Estudo de Fase II de Carboplatina e Gemcitabina, em perfusão contínua a ritmo constante, e Carboplatina e Gemcitabina, em perfusão convencional, como Quimioterapia de 1.ª linha para o Carcinoma do Pulmão Não Pequenas Células Avançado, Estadios IIIB e IV – GECP 05/05

Objectivos

Este estudo teve como objectivo primário avaliar as taxas de resposta obtidas com gemcitabina em perfusão de 120 minutos ($10 \text{ mg/m}^2/\text{minuto}$) *versus* perfusão de 30 minutos, ambas combinadas com carboplatina.

Como objectivos secundários, avaliaram-se a diferença no perfil de segurança (toxicidade) e a eficácia das duas combinações em termos de tempo até progressão e sobrevivência global.

Selecção de doentes

Entre Janeiro de 2004 e Agosto de 2007 foi conduzido um ensaio clínico, que incluiu 108 doentes, com CPNPC estádio IIIb ou IV, tendo estes sido aleatorizados para gemcitabina, 1200 mg/m^2 , intravenosa (iv), em perfusão contínua a ritmo constante $10 \text{ mg/m}^2/\text{min}$ (**Braço A**) *versus* gemcitabina, em perfusão de 30 minutos, (**Braço B**), combinada com carboplatina.

No período de pré-inclusão, realizada até 7 dias antes do início do estudo, foi obtido o consentimento informado escrito; foram recolhidos dados demográficos; história de doença neoplásica (diagnóstico primário, histologia, localização de metástases e tratamentos previos); história clínica (doenças pré-existentes ou concomitantes e respectivo tratamento); sinais vitais e exame físico (temperatura, pressão arterial, frequência cardíaca, altura, peso, superfície corporal); foi determinado o *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) *performance status*; foi realizado teste de gravidez, se aplicável; exames laboratoriais (hematologia: hemoglobina, leucócitos, neutrófilos, plaquetas; bioquímica: creatinina sérica, bilirrubina sérica, AST, ALT e fosfatase alcalina) e procedeu-se à avaliação do tumor

(aceitando-se exames realizados até 4 semanas antes da visita).

Foram incluídos doentes com diagnóstico, histológico ou citológico, de CPNPC; doença em estádio IIIB, inicial ou recorrente sem indicação para cirurgia ou radioterapia, ou estádio IV; doença mensurável (de acordo com os critérios RECIST, *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*); idade ≥ 18 anos; esperança de vida ≥ 12 semanas; ECOG *performance status* < 2 ; parâmetros hematológicos adequados (neutrófilos $\geq 1,5 \times 10^9/\text{L}$ e plaquetas $\geq 100 \times 10^9/\text{L}$); funções hepática e renal adequadas – bilirrubina total $\leq 1,5$ x limite superior do normal (LSN), transaminases ≤ 2 x LSN (3x, se metástases hepáticas) e creatinina $\leq 1,5$ x LSN – e que dessem o seu consentimento informado escrito.

Os doentes foram excluídos no caso de terem sido sujeitos a quimioterapia ou radioterapia anterior (sendo permitida a quimioterapia neoadjuvante); terem diagnóstico de CPPC; terem metástases cerebrais sintomáticas ou sem tratamento prévio; revelarem valores hematológicos anómalo (leucócitos $< 3,0 \times 10^9/\text{L}$, contagem de neutrófilos $< 1,5 \times 10^9/\text{L}$, contagem de plaquetas $< 100 \times 10^9/\text{L}$); terem insuficiência renal (creatina sérica $> 1,5$ x LSN) ou alteração hepática (bilirrubina sérica $> 1,5$ x LSN, AST e/ou ALT e/ou fosfatase alcalina > 3 x LSN (sendo aceitável AST e/ou ALT > 5 x LSN se houvesse envolvimento tumoral a nível hepático e/ou fosfatase alcalina > 5 x LSN se houvesse envolvimento tumoral a nível hepático e ósseo); apresentarem história clínica de neoplasias anteriores, excepto neoplasias da pele não melanomatosa adequadamente tratadas, carcinoma *in situ* do cérvix ou outras neoplasias tratadas há, pelo menos, 5 anos e sem evidência de recorrência; terem outras doenças concomitantes graves (doenças cardíacas, excepto se clinicamente controladas; história clínica de desordens neurológicas ou psiquiátricas; infecção não controlada; entre outras); sofrerem de neuropatia periférica $>$ grau 1 NCI-CTC; se encontrarem em situação de gravidez, amamentação ou idade fértil sem utilização de um método contraceptivo eficaz; terem condições psicológicas, familiares, sociais ou geográficas não compatíveis com o acompanhamento médico estabelecido e a adesão ao protocolo ou terem sido sujeitos a tratamento com qualquer outro fármaco de investigação nas 4 semanas anteriores ao início do estudo.

Este protocolo multicêntrico foi aprovado pelas Comissões de Ética dos Centros participantes e, foi conduzido de acordo com a Declaração de Helsínquia.

Desenho do estudo

Ensaio clínico de fase II, multicêntrico, prospectivo, aleatorizado, paralelo, com dois braços de tratamento e com 24 meses de duração. A aleatorização foi realizada através de procedimentos informáticos, tendo os códigos de alocação do esquema terapêutico sido gerados de forma automatizada e imprevisível, considerando 30 blocos de 4 doentes cada.

Análise de Eficácia e Segurança

O parâmetro principal de eficácia deste estudo foi a taxa de resposta (TR), definida como a percentagem de doentes que responderam ao tratamento de forma completa ou parcial, segundo os critérios RECIST. Esta resposta foi determinada em ciclos alternados, com confirmações de resposta 4 semanas após a primeira evidência de resposta. Os doentes que não responderam ao tratamento após 6 ciclos foram classificados como não-respondedores, sendo feita uma distinção entre os doentes com doença estável (DE) e os com doença em progressão (DP).

Como medidas secundárias de eficácia avaliou-se a sobrevivência global, definida como o tempo entre a primeira dose do tratamento até à morte do doente; o tempo até progressão (TP), definido como o período de tempo entre a primeira administração do tratamento até à primeira evidência de progressão de doença (de acordo com os critérios RECIST); tempo até resposta, definido entre o período de tempo entre a primeira administração e a primeira evidência de resposta; duração da resposta, definida como o período de tempo entre a primeira evidência de resposta ao tratamento e os primeiros sinais de doença em progressão e alterações no ECOG *performance status*.

Todos os doentes que receberam pelo menos um ciclo de terapêutica foram incluídos na análise de segurança global e por grupo de tratamento.

A avaliação da segurança contemplou, para além do registo dos acontecimentos adversos observados no decorrer do estudo, o registo de alterações nos parâmetros laboratoriais hematológicos e bioquímicos,

sinais vitais e exames físicos. A análise dos acontecimentos adversos consistiu na determinação da taxa de incidência de eventos adversos (percentagem de doentes em que se observou a ocorrência de pelo menos um evento adverso), taxa de incidência de evento adversos graves, número total de eventos adversos, número total de eventos adversos graves, número médio de eventos adversos por doente, número médio de eventos adversos graves por doente, no global e por grupo terapêutico. Foi determinada a incidência por tipo de evento adverso e a descrição completa da causa, gravidade e relação com o esquema terapêutico em estudo; a incidência de hospitalizações e o número médio de hospitalizações por doente, bem como a descrição do motivo e duração do episódio de hospitalização, no global e por grupo terapêutico. Foi ainda calculada a taxa de doentes em que se registou ocorrência de toxicidade, segundo os critérios do NCI-CTC, por tipo e por sistema.

Plano de Tratamento

O tratamento, administrado em regime de Hospital de Dia, consistiu na administração de 1200 mg/m^2 de gencitabina, iv, em perfusão contínua a ritmo constante $10\text{ mg/m}^2/\text{min}$, nos dias 1 e 8 de cada ciclo, combinada com carboplatina na dose de AUC 5, iv em perfusão de 30 minutos no dia 1 de cada ciclo – **Braço A**, e na administração de 1200 mg/m^2 de gencitabina, iv, em perfusão de 30 minutos, nos dias 1 e 8 de cada ciclo, combinada com carboplatina na dose de AUC 5, iv, em perfusão de 30 minutos no dia 1 de cada ciclo – **Braço B**.

Foram administrados profilacticamente anti-eméticos, preferencialmente antagonistas 5-HT₃ e corticosteróides, em associação com a quimioterapia proposta pelo protocolo. Foi ainda autorizada a manutenção de cuidados de suporte e tratamento paliativo durante o período de quimioterapia, se necessário e a administração de factores de crescimento hematopoietico. Qualquer medicação concomitante foi descrita no formulário de registo do doente, não sendo autorizado qualquer outro tipo de quimioterapia.

Avaliações durante o tratamento e ajustes de dose

Consideraram-se ciclos de 21 dias com uma duração de tratamento prevista de 6 ciclos ou até proges-

são da doença, ocorrência de toxicidade inaceitável ou recusa do doente em continuar no estudo.

No período de tratamento foram avaliadas as dimensões do tumor após o 2.º, 4.º e 6.º ciclos ou descontinuação prematura, de acordo com os critérios RECIST. A avaliação após o 2.º ciclo foi efectuada opcionalmente, através de radiografia pulmonar ou TAC.

A dose de gemcitabina após o primeiro ciclo foi ajustada de acordo com as toxicidades hematológicas e não hematológicas verificadas. Assim, os ciclos foram administrados na data prevista e nas doses estipuladas sempre que os neutrófilos $\geq 1,5 \times 10^9/L$, plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$. Sempre que a toxicidade não hematológica foi de grau > 1 (excepto para alopecia e vômitos, em que a dose foi reduzida 50 % ou suspensa, quando o grau de toxicidade > 3), o tratamento foi atrasado uma semana, até um máximo de 3 semanas, após o que o doente ou recuperou ou abandonou o estudo.

A redução de dose da gemcitabina foi acompanhada de uma diminuição proporcional no tempo de infusão, no Braço A.

Nos ciclos seguintes, as doses foram ajustadas segundo critérios de toxicidade hematológica – nos doentes que apresentaram neutropenia febril, neutropenia prolongada (< 500 neutrófilos durante mais de 5 dias), trombocitopenia de grau 4 e/ou acompanhada de hemorragia ou tenham sofrido um atraso de 2 ou mais semanas (por toxicidade) na administração de ciclo, as dose foram reduzidas para 75 % no ciclo seguinte – e toxicidade não hematológica, em que a dose foi ajustada segundo a pior toxicidade observada – para toxicidades de grau 3, excepto náuseas, vômitos e alopecia, fez-se uma redução de 25 % da dose de ambos os fármacos; para toxicidades de grau 4 efectuou-se uma redução de 50 % da dose de ambos os fármacos.

Dimensão da amostra

A dimensão da amostra foi calculada com base na metodologia sugerida por Simon, para estudos de fase II de duas etapas, com descontinuação precoce por ausência de resposta ou toxicidade relevante, de forma a minimizar o número de doentes expostos ao tratamento. De acordo com estudos prévios^{1,2,3,4}, pressupõe-

-se uma variação da taxa de resposta entre 30 e 50 %. Considerou-se um nível de significância de 5 % e uma potência de 80 %.

De acordo com estes pressupostos e, numa primeira fase do estudo, calculou-se a inclusão de 15 doentes em cada braço de tratamento. Após cada doente ter realizado 4 ciclos de tratamento avaliou-se a taxa de resposta nos dois braços. O estudo seria interrompido se, no braço de tratamento B (perfusão convencional), menos que 6 dos 15 doentes incluídos respondessem à terapêutica ou, no braço de tratamento A (perfusão contínua) menos que 6 dos 15 doentes incluídos respondessem à terapêutica ou houvesse ocorrência de trombocitopenia de grau 4 (plaquetas $< 10\,000$) em 5 ou mais dos 15 doentes. Caso estas situações não se verificassem, cada braço de tratamento continuava em estudo, seguindo para uma segunda etapa.

Numa segunda etapa, estimou-se a inclusão de 31 doentes adicionais em cada braço de tratamento, de forma a perfazer um total de 46 doentes por braço (15 doentes da 1.ª etapa e 31 doentes da 2.ª etapa). O tratamento, em cada braço, seria considerado efectivo, no caso de serem observadas pelo menos 18 respostas.

Assumindo uma taxa de abandono de 10 %, previu-se a inclusão de um total de 100 doentes no estudo, 50 doentes em cada braço de tratamento.

Análise estatística

Foi feita uma análise descritiva das variáveis recolhidas no estudo, no total e por grupo terapêutico. Foi efectuada uma análise comparativa entre esquemas terapêuticos, relativamente a variáveis de caracterização demográfica e de caracterização da doença, utilizando-se o teste t de Student, para comparação de variáveis quantitativas, e os testes qui-quadrado ou teste de Fisher para comparação de variáveis qualitativas.

A análise de eficácia foi efectuada através do estudo da taxa de resposta completa e parcial, tempo até progressão e tempo de sobrevida global. Foi calculada a estimativa pontual e respectivo intervalo de confiança a 95 % relativamente à taxa de resposta completa e taxa de resposta parcial, no global e por grupo terapêutico. O estudo do tempo para progressão e do tempo de sobrevivência foi realizado através do esti-

mador de *Kaplan-Meier*, calculando-se estimativas pontuais e intervalos de confiança a 95 % para a mediana, quartis e taxa de sobrevida global aos 6 e 12 meses. A análise comparativa entre curvas de sobrevida global foi elaborada através do teste de *logrank*. Utilizou-se a regressão de Cox para estudar potenciais factores de prognóstico para o tempo até progressão e tempo de sobrevivência.

Todos os testes estatísticos foram efectuados bilateralmente, para um nível de significância de 5 %, utilizando o software *SPSS* para *Windows*, versão 15.0.

3. RESULTADOS

De uma população total de 108 doentes, provenientes de 5 centros, foram excluídos oito; cinco por não apresentarem lesões mensuráveis e três com ECOG *performance status* > 2 (Figura 1).

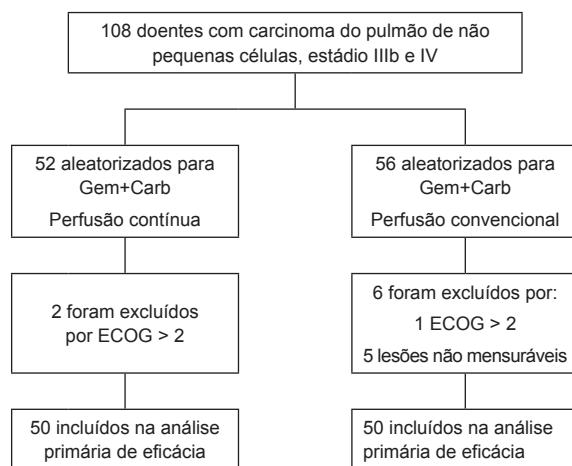


Figura 1. Doente incluídos, aleatorizados e avaliados

As características dos doentes encontram-se referenciadas na Tabela I. A maioria (76,8 %) era do sexo masculino, a idade média $63,8 \pm 9,2$ anos. Quarenta e cinco por cento dos indivíduos eram fumadores, 29 % ex-fumadores e 26 % não fumadores.

Tabela I. Características dos doentes

Características	Total	Gem+Carb Perfusão contínua Braço A	Gem+Carb Perfusão convencional Braço B
	N (%)	N (%)	N (%)
Número total de doentes	100	50	50
Sexo			
Feminino	23 (23,0)	13 (26,0)	10 (20,0)
Masculino	77 (77,0)	37 (74,0)	40 (80,0)
Idade (anos)			
Média ± DP	$63,8 \pm 9,2$	$61,4 \pm 9,8$	$66,3 \pm 7,9$
Mediana	63	61	67
Min-Máx	46-87	46-79	48-87
Hábitos tabágicos			
Fumador	45 (45,0)	23 (46,0)	22 (44,0)
Ex-fumador	29 (29,0)	13 (26,0)	16 (32,0)
Não fumador	26 (26,0)	14 (28,0)	12 (24,0)
ECOG performance status			
0	7 (7,1)	3 (6,1)	4 (8,2)
1	91 (92,9)	46 (93,9)	45 (91,8)
Método diagnóstico			
Histológico	62 (63,3)	26 (54,0)	36 (72,0)
Citológico	32 (32,7)	20 (41,7)	12 (24,0)
Histológico e citológico	4 (4,1)	2 (4,2)	2 (4,0)
Tipo histológico			
Adenocarcinoma	54 (54,0)	26 (52,0)	28 (56,0)
Carcinoma epidermóide	30 (30,0)	15 (30,0)	15 (30,0)
Outros	16 (16,0)	9 (18,0)	7 (14,0)
Estágio			
IIIB	20 (20,0)	10 (20,0)	10 (20,0)
IV	80 (80,0)	40 (80,0)	40 (80,0)
Localização das metástases			
Osso	20 (25,0)	7 (18,4)	13 (31,0)
Fígado	21 (26,3)	11 (28,9)	10 (23,8)
Pulmão	44 (55,0)	21 (55,3)	23 (54,8)
Suprarrenal	14 (17,5)	8 (21,1)	6 (14,3)
Nódulos linfáticos	4 (5,0)	2 (5,3)	2 (4,8)
Parede torácica	1 (1,3)	1 (2,6)	—
Outros	5 (5,0)	2 (4,0)	3 (6,0)

Gemcitabina – Gem; Carboplatina – Carb

A idade dos indivíduos no Braço B foi significativamente superior à dos do Braço A ($61,4 \pm 9,8$ anos no A vs $66,3 \pm 7,9$ anos no B, $p = 0,007$). No que diz respeito a hábitos tabágicos e parâmetros clínicos, não foram encontradas diferenças significativas entre os dois grupos de tratamento.

O método de diagnóstico foi, maioritariamente, histológico em ambos os grupos (54 % no Braço A vs 72 % no B) e os subtipos histológicos mais comuns foram o adenocarcinoma (52 % no A e 56 % no B) e o carcinoma epidermóide (30 % em ambos os braços).

No que diz respeito aos estádios da doença, 80 % dos indivíduos encontravam-se no estádio IV em ambos os braços. As metástases identificadas estavam maioritariamente localizadas nos pulmões (55,3 % em A e 54,8 % em B).

A maioria dos doentes, em ambos os grupos de tratamento, tinham ECOG *performance status* 1.

O número total de ciclos de quimioterapia foi de 435, mediana igual a 3 ciclos, com um intervalo que variou entre 1 e 6 ciclos. O total de ciclos no Braço A foi de 216 e no B de 219 ciclos.

O número total de mortes, após o período de seguimento, foi de 56, 28 (56 %) em cada braço. Aos 6 meses o número de mortes foi de 12 (24 %) no Braço A e 14 (24 %) no Braço B. Aos 12 meses, os valores eram respectivamente de 26 (52 %) e 24 (48 %) mortes.

A taxa de resposta ao tratamento, após 3 ciclos, foi avaliada em 84 doentes; após 6 ciclos, foi avaliada em 67 doentes (Tabela 2).

Não foram verificadas diferenças estatisticamente relevantes para nenhum destes parâmetros analisados.

O tempo mediano de sobrevida sem progressão foi de 173 dias (IC 95 % 125 a 222 dias). No Braço A, o tempo mediano foi de 175 dias (IC 95 % 111 a 239 dias) e no B foi de 148 dias (IC 95 % 61 a 235 dias); *logrank* (*Mantel-Cox*) de 0,647; *p* = 0,421 (Figura 2).

O tempo mediano de sobrevida foi de 280 dias (IC 95 % 223 a 337 dias). No Braço A o tempo mediano foi de 285 dias (IC 95 % 191 a 379 dias) e no B foi de 280 dias (IC 95 % 195 a 364 dias), *logrank* (*Mantel-Cox*) de 0,043; *p* = 0,835 (Figura 3).

A única co-variável significativa identificada através do modelo de Cox foi a idade à data de início do tratamento (*p* = 0,012). O modelo de Cox estimado, assumindo como co-variáveis a idade, o sexo, hábitos tabágicos e tempo entre diagnóstico e início de tratamento, mostrou uma diferença significativa

Tabela II. Taxa de Resposta

		Braço A		Braço B	
		Estimativa pontual	Intervalo de Confiança a 95 %	Estimativa pontual	Intervalo de Confiança a 95 %
Resposta após 3 ciclos	RC	0	–	0	–
	RP	15 (39,5 %)	25,0-55,5 %	14 (30,4 %)	18,5-44,8 %
	DE	11 (28,9 %)	16,3-44,7 %	11 (23,9 %)	13,3-37,8 %
	DP	12 (31,6 %)	8,4-47,5 %	21 (45,7 %)	31,7-60,1 %
Resposta após 6 ciclos	RC	0	–	0	–
	RP	8 (28,6 %)	14,2-47,1 %	10 (25,6 %)	13,8-41,0 %
	DE	6 (21,4 %)	9,1-39,3 %	7 (17,9 %)	8,2-32,3 %
	DP	14 (50,0 %)	32,0-68,1 %	22 (56,4 %)	40,7-71,2 %

RC – Resposta Completa; RP – Resposta Parcial; DE – Doença Estável; DP – Doença em Progressão

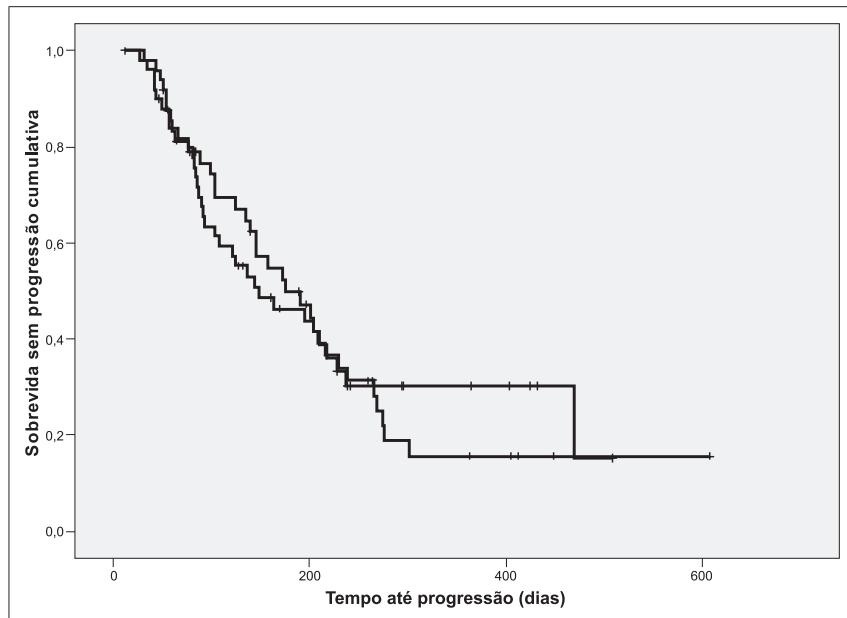


Figura 2. Curva de Kaplan-Meier para Sobrevida sem Progressão

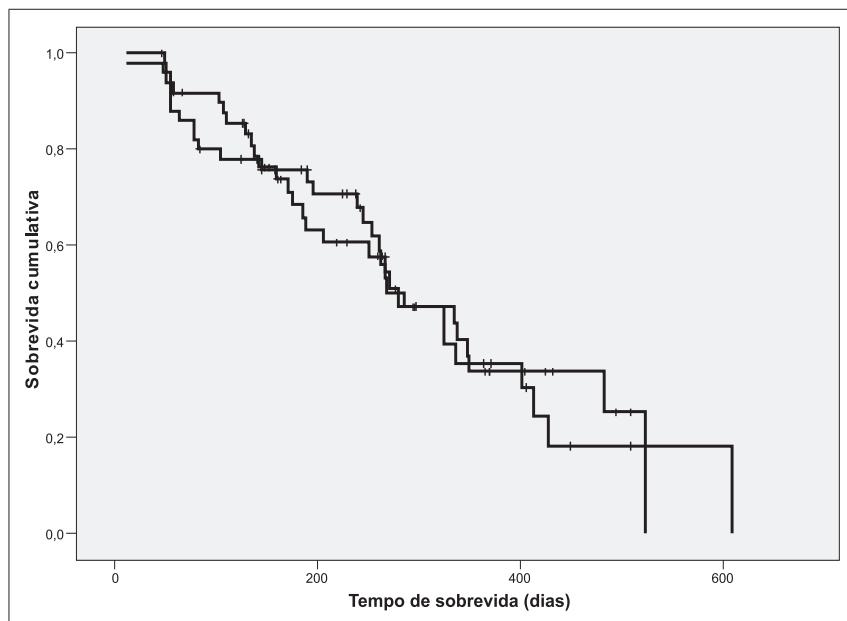


Figura 3. Curva de Kaplan-Meier para Sobrevida Global

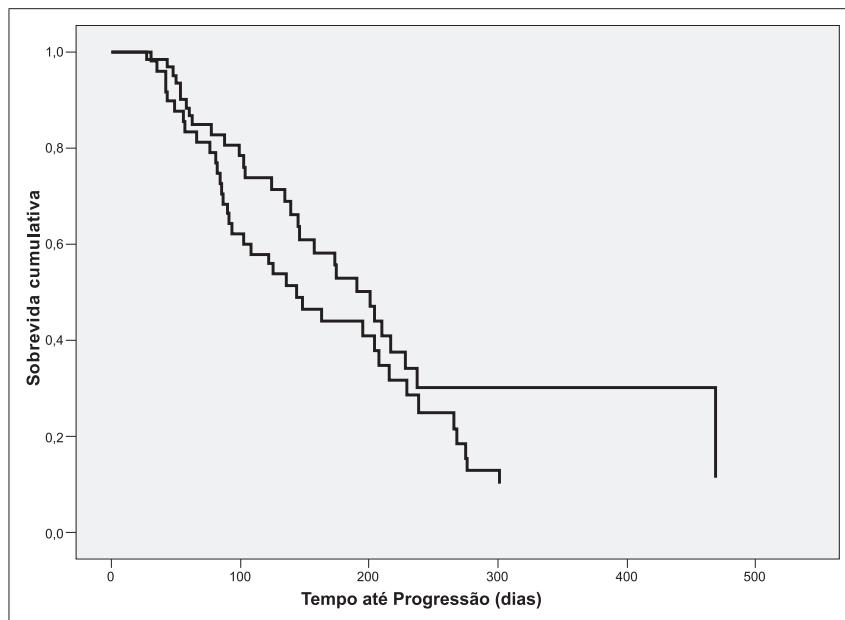


Figura 4. Curva de Kaplan-Meier para Sobrevida sem Progressão ajustada aos Fatores de Risco

no tempo de sobrevivência sem progressão, *log likelihood* de 417,145; *p* = 0,0235 (Figura 4).

Relativamente à necessidade de administração de tratamento de 2.^a linha, não foram encontradas diferenças significativas entre os dois grupos. Cerca de 53 % dos doentes no Braço A e 32,6 % dos doentes no Braço B receberam tratamento de 2.^a linha, sendo que a taxa de resposta foi de 29,4 % e 16,7 %, respectivamente.

Dez doentes (10 %) abandonaram o estudo devido a toxicidade da medicação (6 doentes no Braço A e 4 no B).

Foram registados 160 eventos adversos (76 no grupo A e 84 no grupo B), 7 dos quais graves (Tabela III). De acordo com a escala de toxicidade internacional, 19 % dos doentes tiveram leucopenia de grau 3-4 e 4 % dos doentes trombocitopenia de grau 3-4.

Tabela III. Eventos Adversos

	Total N = 100	Braço A N = 50	Braço B N = 50
Incidência eventos adversos (doentes)	47 (47,0 %)	23 (46,0 %)	24 (48,0 %)
Incidência eventos adversos graves (doentes)	7 (7,0 %)	2 (4,0 %)	5 (10,0 %)
Total de eventos adversos	160	76	84
N. ^o médio eventos adversos/ doente	1,6	1,52	1,68
N. ^o médio eventos adversos/ doente	0,07	0,04	0,1
Eventos Adversos (n.^o)			
Artralgia/mialgia	6	3	3
Diarreia	1	1	0
Náuseas	27	12	15
Vómitos	11	5	6
Astenia	21	9	12
Infecção	3	1	2
Neutropenia	3	2	1
Trombocitopenia	3	2	1
Anemia	6	3	3
Pancitopenia	2	2	0
Outros	40	23	17

4. DISCUSSÃO

Não tendo sido o objectivo principal do trabalho, foi curioso verificar que, nesta população, as curvas ajustadas à idade mostraram existir uma relação directa entre a idade e tempo até progressão, isto é, doentes mais velhos têm maior tempo até progressão. Esta relação não se verificou, contudo, para o tempo global de sobrevivência.

Quando ajustado para a idade, a perfusão contínua também foi superior no tempo até progressão, não havendo também diferença no tempo global de sobrevivência.

Assim podemos afirmar que, apesar da fundamentação teórica prévia, neste estudo não existiu vantagem, na perfusão contínua a ritmo constante *versus* perfusão convencional. Dada que as taxas de resposta, tempo para a progressão e sobrevivência nos dois braços foram semelhantes, aconselha-se o uso da perfusão convencional, por maior comodidade para o doente e redução dos tempos de tratamento em Hospital de Dia.

Este regime de QT, mostrou mais uma vez bons resultados nas taxas de resposta, no tempo até progressão e na sobrevivência global continuando a ser um tratamento *standard* de primeira linha no CPNPC, doença avançada.

BIBLIOGRAFIA

1. Sederholm C. Gemcitabine (G) compared with gemcitabine plus carboplatin (GC) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a phase III study by the Swedish Lung Cancer Study Group (SLUSG). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; (abstr 1162).
2. Zatloukal P, Novakova L, Petruzelka L, et al. Gemcitabine plus cisplatin (GCis) versus gemcitabine plus carboplatin (GCarb) in patients with stage IIIB and IV non-small cell lung cancer (NSCLC): final results of Czech Lung Cancer Cooperative Group phase III randomized trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; (abstr 1225).
3. Rudd RM, Gower NH, James LE, et al. Phase III randomised comparison of gemcitabine and carboplatin (GC) with mitomycin, ifosfamide and cisplatin (MIP) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; (abstr 1164).
4. Grigorescu AC, Draghici IN, Nitipir C, et al. Gemcitabine (GEM) and carboplatin (CBDCA) versus cisplatin (CDDP) and vinblastine (VLB) in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) stages III and IV: a phase III randomised trial. *Lung Cancer*. 2002; 37(1): 9-14.
5. Bengal C, Guarneri V, Giovannetti E, et al. Prolonged fixed dose rate infusion of gemcitabine with autologous haemopoietic support in advanced pancreatic adenocarcinoma. *Br J Cancer* 2005; 93: 35-40.
6. Lin-run W, Ming-zhu H, Nong X, et al. Pharmacokinetics of gemcitabine in Chinese patients with non-small-cell lung cancer. *J Zhejiang Univ Sci* 2005; 6(5): 446-450.
7. Bergman M, Pinedo HM, Talianidis I, et al. Increased sensitivity to gemcitabine of P-glycoprotein and multi-drug resistance-associated protein-overexpressing human cancer cell lines. *Br J Cancer* 2003; 88: 1963-70.

Representações do doente face à etiologia da sua doença oncológica

Patient's representations about cancer ethiology

Ana Rita Vicente¹, Agostinho Costa²

ana.r.appleton@netcabo.pt

¹Serviço de Psiquiatria e Saúde Mental (Directora: Professora Doutora Luísa Figueira), ²Unidade de Oncologia Pneumológica do Hospital Pulido Valente (Coordenadora: Dr.^a Maria José Melo). Centro Hospitalar Lisboa Norte, EPE. Lisboa.

RESUMO

A representação que as pessoas possuem acerca da sua doença, em particular da sua etiologia, não depende somente da informação que lhes chega, mas resulta da interacção entre múltiplos factores, como as representações que têm acerca da saúde e das doenças, advindas do senso-comum. Pretendeu-se com este estudo aceder às representações causais de pacientes oncológicos relativamente à sua patologia, percebendo em que medida são valorizadas as diferentes hipóteses causais, em específico as que se relacionam com o contexto laboral, e de que forma se relacionam com o tipo de cancro. O estudo, de carácter descriptivo e exploratório, realizou-se através de entrevista semi-estruturada a 127 pacientes oncológicos, 57 % com cancro do pulmão e 43 % com outras neoplasias. As principais atribuições causais, dadas de forma espontânea, foram Hereditariedade (21 %), Factores Laborais (19 %) e Tabagismo (17 %). Quando questionados directamente, 18 % encontraram relação causal com a sua actividade laboral.

O estudo aponta uma valorização do tabagismo, enquanto factor causal da doença, pelos pacientes com cancro do pulmão, ao contrário dos doentes com outras neoplasias. O estudo também salienta a desvalorização do consumo de álcool e do tipo de alimentação como factores de risco na doença oncológica. Os pacientes com cancro do pulmão foram os mais atentos aos factores laborais e ao fumo do tabaco como causas da sua doença.

Palavras-chave: representações leigas, causas laborais, percepção de risco, cancro.

ABSTRACT

The representation that people have about their illness, in particular about its cause, doesn't depend only on the information they receive, but instead it results from the combination of multiple factors. One of these factors is the representation of health and illness coming from the common-sense.

The authors present a study which goal is to understand the causal representations of cancer patients concerning their illness, and to assess those which are related to the occupational context.

The study was conducted through a semi-structured interview with 127 oncology patients, 57 % with lung cancer and 47 % with other types of cancer.

The main causal attributions were Heredity (21 %), Occupational Factors (19 %) and Smoking (17 %). When directly questioned, 18 % found a causal relation with their occupational activity.

This study points out that while lung cancer patient's value smoking as a cause of their cancer, this factor was not important to the patients with other types of cancer. The study also highlights a devaluation of alcohol and diet as risk factors for cancer. Lung cancer patients were the most focused on factors as smoking and occupational context.

Key-words: lay representations, occupational risk factors, risk perception, cancer.

1. REPRESENTAÇÕES LEIGAS DA DOENÇA

As representações leigas das doenças correspondem a crenças implícitas do senso-comum que qualquer pessoa tem acerca das suas doenças, as quais permitem accionar mecanismos de *coping* que serão utilizados para lidar com a situação de perda de saúde, irão modular as expressões emocionais e a própria compreensão acerca dos diferentes aspectos da enfermidade. Desta forma, podem constituir-se como um factor de protecção – ou não – das doenças e determinar a utilização de comportamentos protectores e preventivos. A construção destas crenças leigas é habitual e generalizada, seja em pessoas doentes ou saudáveis, sendo que os seus conteúdos estão intimamente relacionados com o contexto sócio-cultural actual e passado. As representações leigas permitem às pessoas estabelecer “uma relação psicológica com a realidade e constituem as suas realidades pessoais” (Reis e Fradique,

2002) e comportam cinco dimensões (Reis, 2007), nomeadamente:

- a. **Identidade:** corresponde ao diagnóstico médico e sintomas da doença. O seu conhecimento permite-nos realizar uma estimativa da **probabilidade** de ter uma doença.
- b. **Causa percepcionada da doença:** pode ser de ordem biológica ou decorrente da experiência psicossocial, por exemplo crenças relacionadas com a história familiar ou experiência directa com uma vítima. A percepção da causa da doença não é assim apenas fruto de informação, deriva também de outros factores.
- c. **Dimensão temporal:** aguda ou crónica. É de salientar que a forma como o indivíduo percebe o início e a evolução da doença influencia a forma como põe em marcha comportamentos preventivos.
- d. **Consequências:** diz respeito às dimensões físicas e/ou emocionais.

e. Percepção de controlo: da doença e do tratamento.

Tanto a percepção das consequências de determinada doença como a sua possibilidade de cura ou controlo contribuem para a avaliação da gravidade dessa mesma doença. Quando uma pessoa enfrenta um processo de doença, é exposta a diferentes significações, oriundas de várias fontes – médicos e outros profissionais de saúde, familiares, amigos, meios de informação diversos – o que dá lugar a um confronto interno, e esta complexa interacção pode condicionar que as significações leigas difiram em larga medida das significações médicas/profissionais, coexistindo e por vezes competindo com elas. Daí que, muitas vezes, parece estranho ao profissional de saúde que o fornecimento de informação não seja suficiente para, por exemplo, motivar os pacientes a realizarem rastreios ou adoptarem mudanças de estilo de vida (Weinstein, 2000).

Quando se dá o primeiro encontro entre o paciente – conhecimento leigo – e o médico – conhecimento técnico –, a pessoa já construíu uma representação pessoal para a sua situação de alteração do estado de saúde, a qual poderá estar distante da narrativa médica, e que será mais ou menos permeável a esta. Desta forma, as significações pessoais influenciam o conteúdo da representação dos processos de doença, as reacções emocionais concomitantes e o próprio processo de adesão da pessoa às recomendações do profissional de saúde ou às mensagens incluídas nas campanhas de promoção e educação para a saúde.

2. REPRESENTAÇÕES CAUSAIS DA DOENÇA

Segundo Reis e Fradique (2002), as representações causais das doenças podem ser divi-

didas em várias dimensões. Em primeiro lugar, podem ser percebidas como internas ou externas ao organismo. Podemos também classificar as atribuições causais em termos da forma como operam e se organizam:

- mágico-fenomenistas, em que não existe relação causal percebida e a ligação é feita a um evento distante no tempo;
- sequência linear de eventos, comportamentos ou acções externas que conduzem ao aparecimento da doença;
- cumulativo-associação, em que os factores biológicos e/ou psicológicos que se vão acumulando vão conduzir ao aparecimento da doença;
- interacção biopsicossocial, em que os factores biológicos, psicológicos e sociais se conjugam na génese da doença.

3. PERCEPÇÃO DO RISCO

Os indivíduos tendem a realizar estimativas acerca dos riscos pessoais de vir a padecer de uma doença, e este tipo de estimativa reflecte um conjunto de crenças de carácter cognitivo e afetivo, para além da informação concreta que vão recebendo (Figueiras, 2007). Desta forma, esta mesma informação é interpretada através das crenças individuais, o que pode conduzir a uma maior ou menor percepção do risco.

Utilizando como referencial os modelos do senso-comum da saúde e das doenças, a percepção do risco de adoecer com determinada doença resulta da combinação de diferentes factores, como as características pessoais do indivíduo e os atributos da representação da doença. A informação acerca de uma patologia, mas também do seu risco, é organizada de acordo com

as componentes identidade, causas, duração, consequências e percepção de controlo, sendo que as duas primeiras permitem formular a estimativa da probabilidade de vir a ter uma doença (Reis e Fradique, 2002).

Na avaliação do risco, as componentes mais comuns são as estimativas sobre a probabilidade e gravidade de determinada doença. Se forem percebidas como nulas, não existe motivação para a adopção de comportamentos preventivos. A avaliação do risco é também um processo social. Segundo Slovic (2000), “*o perigo é real, mas o risco é uma construção social*”. Encontramos uma influência do grupo e da comunidade na definição do risco em termos da sua aceitabilidade, e na partilha de opiniões, através da influência das normas, sistema de valores culturais, atitudes, crenças e práticas, influência esta exercida através das redes informais (família, amigos, etc.), e das redes formais (locais de trabalho, meios de comunicação, etc). A percepção do risco também é influenciada pelo processo de comparação social. As pessoas tendem a percepcionar-se como estando em menor risco que a maioria das pessoas que fazem parte do seu grupo de referência, fenómeno denominado por optimismo irrealista, o que pode conduzir à não adopção de comportamentos preventivos, pois traduz um enviesamento na percepção do risco (Navarro, 2005; Ogden, 1999). Neste contexto, existe também a tendência dos indivíduos recordarem as práticas que consideram mais adequadas para justificar a sua estimativa pessoal, existindo um mecanismo de atenção seletiva em que os comportamentos de risco são minimizados (Figueiras, 2007).

Sabendo que tem sido atribuída uma importância crescente, por parte dos meios de comunicação social, aos factores ambientais e laborais na génesis do cancro, pretendemos com este

estudo aceder às representações causais da doença em pacientes oncológicos, percebendo em que medida valorizam ou não os factores relacionados com a actividade/contexto laborais.

4. DESCRIÇÃO DO ESTUDO

4.1. Participantes

Amostra constituída por 127 doentes oncológicos, seleccionados por conveniência, a partir dos pacientes que iniciaram seguimento no Hospital de Dia Oncológico e na Unidade de Oncologia Pneumológica, do Hospital Pulido Valente, no período compreendido entre Fevereiro de 2007 e Junho de 2008. Todos haviam recebido o diagnóstico há menos de 4 semanas.

4.2. Delineamento

O estudo, de carácter descriptivo e exploratório, realizou-se através de entrevista semi-estruturada, sendo colocada a seguinte questão em primeiro lugar:

“*Qual o factor que pensa ter causado a sua doença?*”

Se o paciente não nomeou factores relacionados com o contexto laboral, foi-lhe colocada seguidamente a questão:

“*Considera que existe algum factor relacionado com o seu trabalho ou local de trabalho que possa ter causado esta doença?*”

4.3. Caracterização da amostra

Os pacientes incluídos na amostra tinham uma média de idades de 60 anos, com um leque etárico entre os 38 e os 86 anos; 52 % eram do sexo feminino e 48 % do sexo masculino.

Quanto à situação profissional, 48 % estavam activos, 44 % reformados, 6 % desempregados e 2 % de baixa médica prolongada.

A maior parte dos doentes (57 %) tinham o diagnóstico de carcinoma do pulmão (CP), como se mostra na Figura 1.

No que respeita aos hábitos tabágicos (Figura 2), 50 % dos doentes não eram fumadores mas essa percentagem é muito diferente quando analisamos os doentes com CP e com outras neoplasias – 14 vs 72 %, respectivamente (Figuras 3a e 3b).

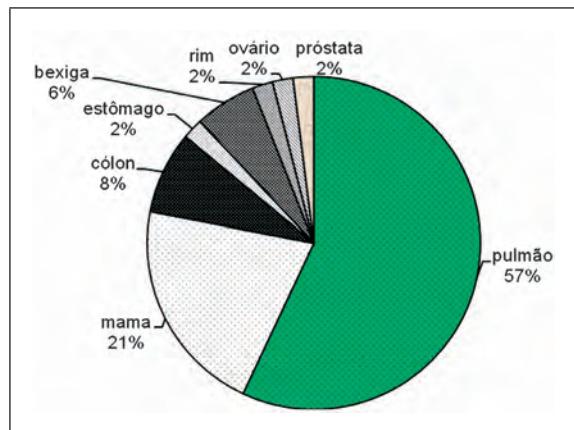


Figura 1. Origem da neoplasia (n = 127)

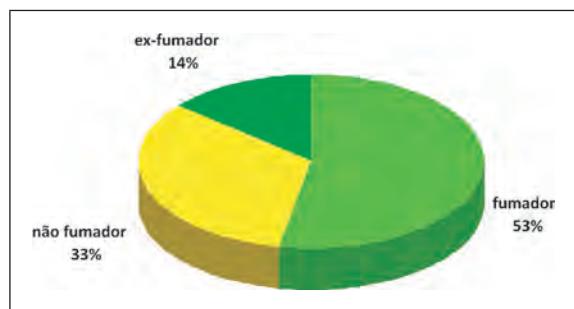


Figura 2. Hábitos tabágicos – todas as neoplasias (n = 127)

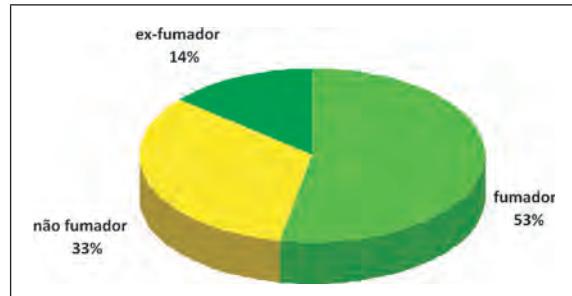


Figura 3a. Hábitos Tabágicos – cancro do pulmão (n = 73)

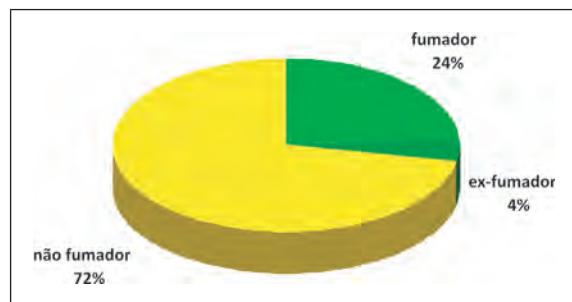


Figura 3b. Hábitos Tabágicos – outras neoplasias (n = 54)

A profissão principal dos doentes entrevistados está referida na Figura 4. Cerca de um terço exercem actividades com exposição a potenciais agentes cancerígenos – soldador, operário fabril, electricista, etc. – mas predominam as actividades da área do comércio e serviços.

4.4. Resultados

Os resultados obtidos, face à questão aberta “Qual o factor que pensa ter causado a sua doença?” estão apresentados na Figura 5 onde se constata que a hereditariedade (22 %), os factores laborais (19 %) e o tabagismo (17 %) foram as causas mais referidas; 15 % dos entrevistados não identificaram nenhum factor causal e 27 %

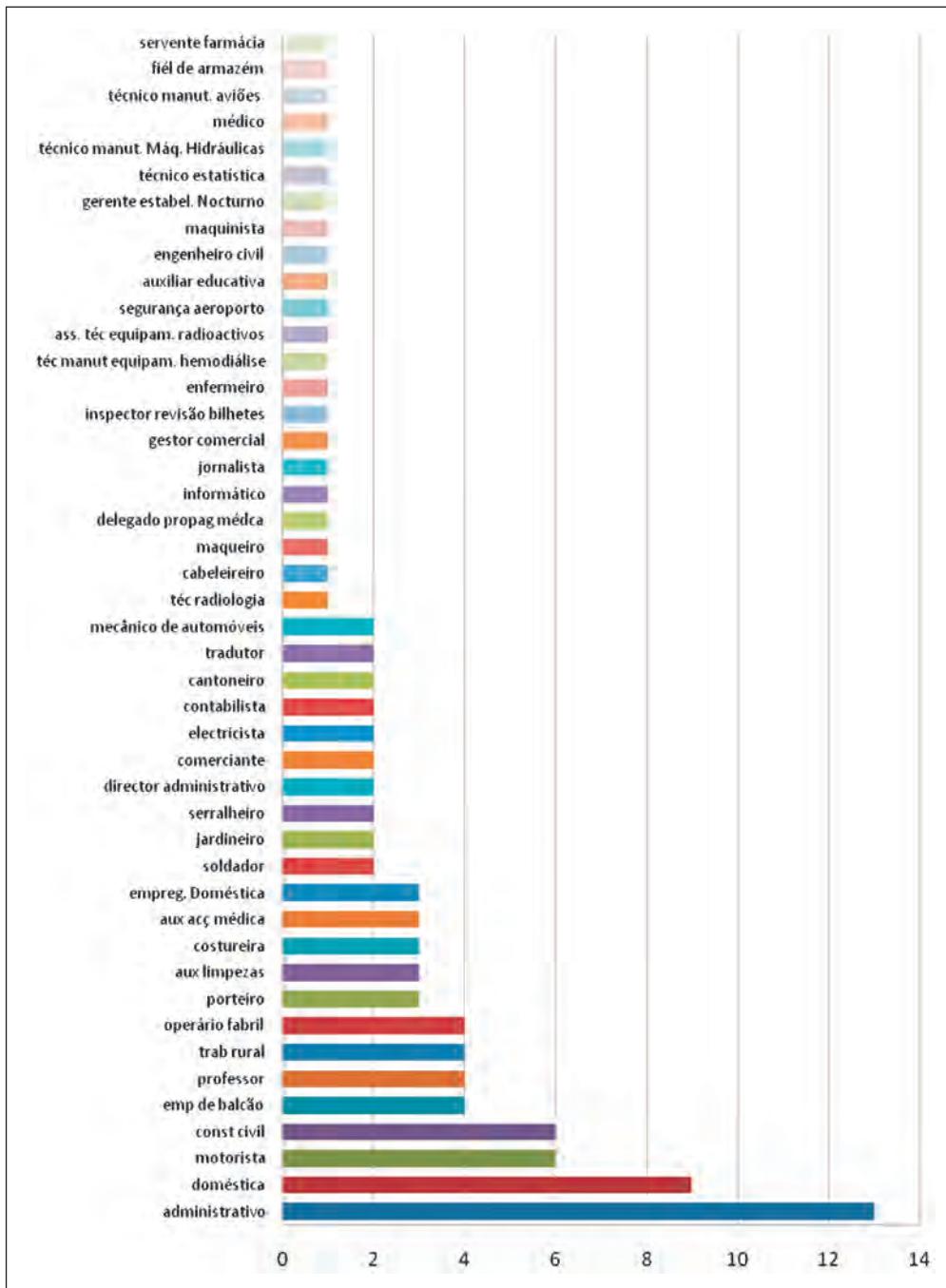


Figura 4. Profissão principal

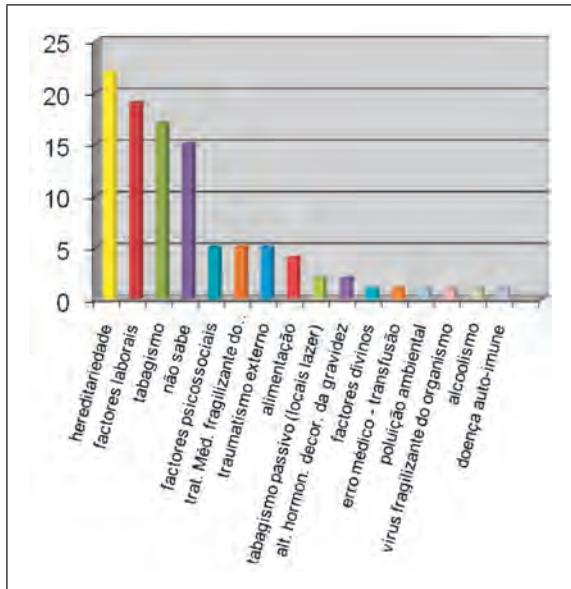


Figura 5. Representações causais (%) – resposta espontânea (n = 127)

atribuíram a sua doença a uma diversidade de factores.

A Tabela I apresenta a distribuição das respostas mais frequentes pelos dois grupos de neoplasias – cancro do pulmão e outras neoplasias – e nela podemos constatar que a identificação de factores externos – tabagismo e factores laborais – se verifica, na quase totalidade, nos doentes com CP.

Na Figura 5, apresentam-se os resultados face à questão referente aos factores laborais: “*Considera que existe algum factor relacionado com o seu trabalho ou local de trabalho que possa ter causado esta doença?*”

A percentagem de doentes que responderam afirmativamente a esta pergunta foi de 18 %, valor semelhante ao das respostas espontâneas. De notar que o fumo do tabaco em ambiente laboral é bastante valorizado por este grupo de doentes.

Tabela I. Distribuição das respostas em função da origem da neoplasia

Hereditariedade	22 %	CP 44 %
		NEO 56 %
Factores Laborais	19 %	CP 83 %
		NEO 17 %
Tabagismo	17 %	CP 100 %
		NEO 0 %
Não sabe	15 %	CP 53 %
		NEO 47 %

(CP – pulmão; NEO – outras origens)

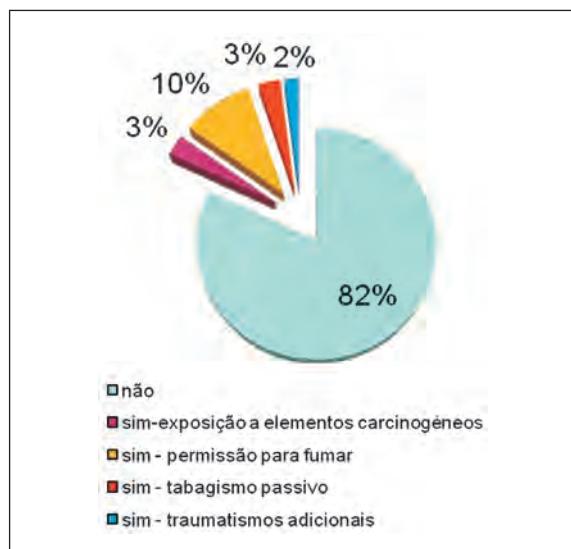


Figura 5. Identificação de factores laborais

5.5. Discussão

A atribuição causal mais nomeada foi Hereditariedade (22 %). Ao nível das respostas espontâneas encontramos em segundo lugar aquelas que apontam os factores laborais, tendo sido dadas por uma maioria de pacientes com cancro do pulmão. Os factores laborais referidos foram

exposição a elementos carcinogéneos, tabagismo passivo, esforço físico e factores ambientais.

Dos pacientes que não nomearam espontaneamente os factores laborais, 18 % encontraram atribuição causal após pergunta directa, sendo este grupo constituído por 89 % de pacientes com neoplasia do pulmão.

Os pacientes que nomearam o tabagismo como factor causal tinham todos cancro do pulmão, o que aponta para uma não valorização deste factor noutras neoplasias.

Neste estudo exploratório ficou patente a persistência de crenças erróneas e uma baixa associação causal relativamente aos factores alimentação e consumo de álcool, o que remete para uma desvalorização destes factores comportamentais.

Neste estudo evidenciou-se uma marcada consciência pessoal acerca dos riscos decorrentes da actividade laboral, assim como dos riscos do tabagismo activo e passivo na origem do cancro do pulmão. Relativamente às outras neoplasias, esta associação já não foi tão clara.

5. CONCLUSÃO

Sabendo que as representações de doença influenciam a forma como o indivíduo avalia o seu

risco pessoal e o seu comportamento face a um processo de doença, estudá-las possibilita um conhecimento importante que poderá ser utilizado na educação para a saúde e na prevenção primária.

BIBLIOGRAFIA

- Figueiras MJ. Percepção individual de Risco: abordagens em contexto de saúde. *Factores de Risco* 2007; 5: 87-89.
- Ogden J. Cognições de Doença. In *Psicologia da Saúde*. Lisboa: Climepsi, 1999: 63-79.
- Navarro M, Cardoso T. Percepção de risco e cognição: reflexão sobre a sociedade de risco. *Ciências & Cognição* 2005; 2(6).
- Reis J, Fradique F. Significações leigas de saúde e de doença em adultos. *Análise Psicológica* 2004; 3(XXII): 475-485.
- Reis J, Fradique F. Desenvolvimento socio-cognitivo das significações leigas em adultos: causas e prevenção das doenças. *Análise Psicológica* 2002; 1(XX): 5-26.
- Slovic P. Cognitive Processes and Societal Risk Taking. *The Perception of Risk*. Virginia: Earthscan, 2000.
- Weinstein N. Perceived probability, perceived severity and health protective behavior. *Health Psychology* 2000; 19(1): 65-74.

Síndromes Paraneoplásicas no Cancro do Pulmão

Paraneoplastic Syndromes in Lung Cancer

Cidália Rodrigues¹, Fernando Barata²

cidalia.m.rodrigues@sapo.pt

¹ Interna do Internato Complementar de Pneumologia;

² Assistente Hospitalar Graduado de Pneumologia.

Serviço de Pneumologia (Director Dr. Fernando Barata). Centro Hospitalar de Coimbra, EPE. Coimbra

RESUMO

As síndromes paraneoplásicas caracterizam-se por um grupo de sinais e sintomas não relacionados com o efeito directo do tumor ou das suas metástases e ocorrem em 10 a 20 % dos doentes com neoplasia do pulmão. Estas síndromes estão habitualmente associadas à produção pelo tumor de polipeptídeos hormonais, citocinas ou anticorpos. As manifestações clínicas não se relacionam com o tamanho do tumor, podem preceder o diagnóstico da neoplasia ou ser o primeiro sinal de recorrência. O tratamento é fundamentalmente o da neoplasia subjacente. Na presente revisão, descrevem-se as principais manifestações paraneoplásicas associadas ao cancro do pulmão.

Palavras-chave: neoplasia do pulmão, síndromes paraneoplásicas, carcinoma pulmonar de pequenas células.

ABSTRACT

Paraneoplastic syndromes are characterized by a group of signs and symptoms not related to the direct effect of the tumor or metastases and occur in 10 to 20 % lung cancer patients. These syndromes are usually associated with the production of polypeptide hormones, cytokines or antibodies by tumor cells. Clinical manifestations are not related to the size of tumor, may precede the diagnosis of cancer or be the first sign of recurrence. Treatment is essentially the treatment of underlying malignancy. This review describes the main paraneoplastic manifestations associated with lung cancer.

Key-words: lung cancer, paraneoplastic syndromes, small-cell lung cancer.

1. INTRODUÇÃO

As neoplasias podem estar associadas a sinais e sintomas não relacionados com efeito directo do tumor ou das suas metástases, designados por **síndromes paraneoplásicas (SPN)**.

A neoplasia do pulmão é o tumor que mais frequentemente produz síndromes paraneoplásicas. Estima-se que cerca de 10 a 20 % dos doentes com neoplasia do pulmão^{1,2}, em particular carcinoma pulmonar de pequenas células (CPPC), desenvolvam alguma das manifestações paraneoplásicas.

O mecanismo exacto porque as síndromes paraneoplásicas ocorrem não está completamente esclarecido, mas em muitos casos surgem

relacionadas com a produção de substâncias biologicamente activas pelo tumor (polipeptídeos hormonais, citocinas) ou por mecanismos imunológicos (anticorpos)³.

A extensão dos sintomas paraneoplásicos não se relaciona com o tamanho do tumor, podem preceder o diagnóstico de neoplasia e serem o primeiro indicador de recorrência tumoral.

Em geral, o tratamento e/ou controlo da neoplasia subjacente por ressecção cirúrgica, radioterapia ou quimioterapia é a forma mais eficaz de terapia das síndromes paraneoplásicas⁴.

Uma grande diversidade de síndromes pode estar associada a neoplasia do pulmão (Tabela I), no entanto, as mais reconhecidas são as SPN endócrinas e neurológicas.

Tabela I. Síndromes paraneoplásicas associadas a neoplasia do pulmão (Adaptada de 3 e 6)

Síndromes endócrinas	Síndromes neurológicas
Secreção inapropriada de ADH Hipercalcemia não metastática Síndrome de Cushing Ginecomastia Hipercalcitoninemia Hipoglicemia Hipertiroidismo Síndrome carcinóide	Neuropatia sensorial subaguda Degenerescência cerebelosa Disfunção autonómica Síndrome de Lambert-Eaton Encefalomielite Mielopatia necrotizante Neoplasia associado a retinopatia Opsclonus-Mioclonus
Síndromes esqueléticas	Síndromes renais
Clubbing Osteoartropatia hipertrófica	Glomerulonefrite Síndrome nefrótica
Síndromes hematológicas e coagulopatias	Síndromes cutâneas
Anemia Leucocitose e eosinofilia Reacção leucémóide Trombocitose Púrpura trombocitopénica Tromboflebite Coagulação intravascular disseminada	Hipertricose lanuginosa adquirida Eritema <i>gyratum repens</i> Eritema multiforme Tilosis Eritrodermia Dermatite exfoliativa Acantose nigricans Síndrome de Sweet Prurido e urticária Doença de Basex
Síndromes metabólicas	
Acidose láctica Hipouricemia	
Síndromes sistémicas	Síndromes vascular-colagénio
Anorexia e caquexia Febre	Dermatomiosite Polamiosite Vasculite Lúpus eritematoso sistémico

2. SÍNDROMES PARANEOPLÁSICAS ENDÓCRINAS

A produção ectópica de peptídeos hormonais ou seus percusores pelas células tumorais, caracteriza as síndromes paraneoplásicas endócrinas. A diminuição da síntese e secreção hormonal pelas células tumorais após tratamento, a elevada concentração de hormonas no tumor e aumento do gradiente hormonal no território artério-venoso do tumor, são alguns dos critérios necessários para o diagnóstico de síndrome paraneoplásica endócrina.

As manifestações mais comuns são a síndrome de Cushing, a hipercalcemia não metastática e a síndrome da secreção inapropriada de hormona antidiurética.

Outras substâncias são produzidas pela neoplasia pulmonar (Tabela II), algumas das quais não produzem sintomas clínicos, mas podem ser utilizados como marcadores da actividade tumoral⁵.

2.1. Síndrome de Cushing

Aproximadamente 20 a 30 % dos casos de síndrome de Cushing resultam da produção ectópica da hormona adrenocorticotrópica (ACTH)⁴.

O cancro do pulmão é a neoplasia não pituitária que mais frequentemente se associa a esta síndrome. O CPPC é o tipo histopatológico presente em 80-90 % dos casos, os tumores carcinóides são responsáveis por 10 % dos casos e o adenocarcinoma por 5 %⁴.

Cerca de 50 % dos doentes com neoplasia do pulmão apresentam níveis séricos elevados, mas apenas 2 a 10 % dos indivíduos com CPPC desenvolvem doença clinicamente significativa⁶.

Os mecanismos fisiopatológicos habitualmente implicados nesta síndrome são: produção aumentada de ACTH ou da molécula precursora de ACTH (Pró-opiomelanocortina – POMC) e num pequeno número de doentes a produção de hormona libertadora de corticotropina (CRH). A pro-

Tabela II. Marcadores tumorais séricos nos doentes com neoplasia do pulmão (Adaptada de 5)

Hormonas	Proteínas
Hormona adrenocorticotrópica (ACTH)	Alfa fetoproteína (AFP)
Hormona estimulante de melanócitos	Antigénio carcinoembrionário (CEA)
Gonadotrofina coriônica humana (βhCG)	Histaminase
Hormona placental lactogénica	Ferritina
Hormona de crescimento (GH)	L-dopa descarboxilase
Paratormona (PTH)	Anticorpos anti-células Purkinje
Calcitonina	Anticorpos nucleares antineurais
Hormona antidiurética (ADH)	
Prolactina	
Gastrina	
Serotoninina	
Factor hipoglicemiante	
Eritropoetina	
Glucagon, Insulina	
Neuroenolase específica (NSE)	

dução ectópica de ACTH condiciona hiperplasia da supra-renal, com consequente aumento do cortisol (plasmático e urinário) e alcalose metabólica hipocaliérmica.

As manifestações clínicas são variadas, podendo ocorrer fraqueza muscular, sonolência, confusão, obesidade troncular, face em lua cheia, hirsutismo, hiperpigmentação e alterações metabólicas, tais como alcalose metabólica hipocaliérmica e hiperglicemia.

Habitualmente as manifestações da síndrome de Cushing ectópica, são menos exuberantes que na doença de Cushing, pois a rápida evolução da neoplasia, a anorexia e a perda de peso podem mascarar o quadro clínico.

Em contraste com o predomínio feminino na doença de Cushing, a síndrome de Cushing paraneoplásica ocorre de igual modo entre homens e mulheres⁶.

O diagnóstico laboratorial é estabelecido pela demonstração do aumento da excreção urinária de cortisol livre ($> 400 \text{ nmol}/24 \text{ horas}$) e de níveis plasmáticos elevados de ACTH ($> 22 \text{ pmol/L}$) e cortisol ($> 600 \text{ nmol/L}$), que não diminuem em resposta à administração de altas doses de dexametasona (2 mg 6/6 horas, até 8 doses).

Perante o doente com manifestações de síndrome de Cushing é importante fazer diagnóstico diferencial entre produção ectópica de ACTH, tumor da pituitária ou patologia da suprarrenal.

O tratamento primário da síndrome de Cushing ectópica secundária ao cancro do pulmão é o tratamento da neoplasia subjacente. Quando não se consegue uma resposta eficaz podem utilizar-se fármacos inibidores da síntese de cortisol, tais como: aminoglutetimida, metirapona, mitotano e cetoconazol. Recente revisão sobre a terapêutica médica para a síndrome de Cushing ectópica mostrou que o cetoconazol (400-1200 mg/dia) era o mais eficaz e o menos tóxico⁴.

O octreótido, análogo da somatostatina, suprime a produção ectópica de ACTH e também pode ser utilizado em alguns pacientes, sobretudo nos tumores carcinóides.

A presença da síndrome de Cushing nos doentes com CPPC está associada a redução da resposta à quimioterapia, aumento da taxa de toxicidade relacionada com a quimioterapia, aumento da taxa de infecções oportunistas após inicio do tratamento e diminuição da sobrevida⁶.

2.2. Síndrome da secreção inapropriada da hormona antidiurética (SIADH)

A hiponatremia é frequente nos doentes com neoplasia do pulmão e pode resultar da secreção ectópica de arginina-vasopressina ou hormona antidiurética (ADH). A ADH é fisiologicamente produzida pelo hipotálamo e secretada pelo lobo posterior da hipófise.

Um aumento na produção ectópica pode ser documentado na maioria dos doentes com cancro do pulmão, mas a manifestação clínica de SIADH é menos frequente e ocorre sobretudo no CPPC ($> 90\%$ dos casos)^{2,4}. Aproximadamente 7 a 11 % dos doentes com CPPC desenvolvem SIADH⁶.

Para além da hiponatremia, a SIADH caracteriza-se pela presença dos seguintes critérios: hipoosmolaridade plasmática ($< 280 \text{ mOsmol/Kg}$), hiperosmolaridade urinária ($> 500 \text{ mOsmol/Kg}$), aumento da secreção urinária de sódio na ausência de diuréticos ($> 20 \text{ mEq/L}$), ausência de sinais de depleção de volume e função renal, adrenal e tiroideia normal⁴.

A hiponatremia é habitualmente um achado laboratorial, pois os sintomas surgem para níveis de sódio $< 120 \text{ mmol/L}$ e relacionam-se sobretudo com a taxa de declínio.

Os sintomas são inespecíficos, reflectem principalmente a toxicidade sobre o sistema nervoso

central e caracterizam-se por cefaleias, dificuldade em concentração, náuseas, fraqueza e letargia

No doente com cancro do pulmão, outras causas de hiponatremia devem ser consideradas: uso de diuréticos, doença renal, disfunção cardíaca, hipoadrenalinismo, doença tiroideia, hiponatremia dilucional e medicação antineoplásica (vincristina, ciclofosfamida, opióides)⁴.

O tratamento é fundamentalmente o da neoplasia subjacente, no entanto outras medidas adicionais podem ser necessárias para correcção da hiponatremia e controlo dos sintomas.

Na hiponatremia ligeira deve ser feita restrição de líquidos (500 mL/dia) e em alguns casos associação de fármacos como a demeclociclina (600 a 1200 mg/dia oral) que bloqueia a acção da ADH a nível renal.

Nos casos mais severos, a administração de solução salina hipertónica e diuréticos é recomendada. A correcção da hiponatremia deve ser gradual, pois um aumento rápido ($> 2 \text{ mEq/L/hora}$) pode associar-se a uma complicação grave, a mielinólise centropontica.

O prognóstico dos doentes com CPPC e SIADH é similar aos doentes que não apresentam esta síndrome⁶.

Terapêutica da SIADH

Euvolémico assintomático:

- restrição hídrica ($< 1 \text{ L}$ em 24 horas;
 $< 500 \text{ mL}$ em 24 h se não responde

Euvolémico, sintomático e sódio

$< 120-125 \text{ mEq/L}$:

- NaCl 3 % – 2 a 4 mL/Kg, lento
- furosemida – 40 mg 8/8 h ou 6/6 h, iv.
(o ↑ da natremia não deve ser $> 1-2 \text{ mEq/L/h}$ nas primeiras horas)
- demeclociclina – 300-600 mg 12/12 h, po

2.3. Hipercalcemia

A hipercalcemia é a SPN mais comum, correspondendo a 30-40 % de todas as síndromes⁴. Associa-se frequentemente ao carcinoma pulmonar de células escamosas, sendo pouco comum nos doentes com adenocarcinoma e muito raro no CPPC.

Diversos mecanismos fisiopatológicos são referidos para o aparecimento da hipercalcemia, sendo o principal a produção ectópica, pelas células tumorais, de proteína relacionada com a paratormona (PTHrP). Esta proteína, apesar de estruturalmente diferente da paratormona, tem actividade funcional semelhante, liga-se aos receptores do osso e rim, aumenta a reabsorção óssea osteoclástica, diminui a formação óssea, diminui a calciúria e aumenta a calcemia.

Outros mecanismos de hipercalcemia associada a neoplasia são a metastização óssea e apesar de menos esclarecidos, a presença de factores sistémicos como prostaglandinas, interleucinas e factores de necrose e crescimento tumoral.

A hipercalcemia pode ser assintomática, no entanto, quando cálcio sérico $\geq 2,6 \text{ mmol/L}$ surge fadiga, dor abdominal, náusea, vômito, obstipação, anorexia, polidipsia e poliúria. Em situações mais graves ocorre confusão, psicose, convulsões e coma. Relativamente às manifestações cardíacas, prolonga no electrocardiograma o intervalo PR, reduz o QT, ondas T alargadas seguido de bradicardia e finalmente bloqueio cardíaco.

O diagnóstico é sugerido num doente com neoplasia pulmonar (carcinoma pulmonar não pequenas células – CPNPC) com hipercalcemia, nível sérico da hormona paratiróideia normal ou baixo, nível elevado de PTHrP, hipofosfatemia e fosfatúria; contudo não devemos esquecer outras possíveis causas de hipercalcemia (diuréticos tiazídicos, vitamina D, administração de lítio, hipertiroidismo e sarcoidose).

Contrariamente à hipercalcemia paraneoplásica, a hipercalcemia metastática cursa com fosfatase alcalina e fósforo sérico elevados.

Na presença de hipoalbuminemia, deve calcular-se o valor real de cálcio sérico de acordo com a fórmula: cálcio sérico corrigido = cálcio sérico + 0,8 x (4 gr/dL – albumina sérica).

O tratamento consiste em tratar a neoplasia de base e na presença de sintomas ou hipercalcemia > 3,5 mmol/L é importante hidratar com solução salina endovenosa e usar fármacos como diuréticos da ansa para promover a calciurese.

A calcitonina administrada sob a forma subcutânea tem início de acção rápida e pode-se usar em casos graves. Bifosfonatos (pamidronato), nitrato de gálio e mitramicina, são fármacos úteis para controlo da hipercalcemia a longo prazo.

A associação de hipercalcemia no doente com neoplasia do pulmão contribui para agravamento do prognóstico.

3. SÍNDROMES PARANEOPLÁSICAS NEUROLÓGICAS

As síndromes paraneoplásicas neurológicas ocorrem em cerca de 4 a 5 % dos doentes com cancro do pulmão², associando-se quase exclusivamente ao CPPC.

As manifestações clínicas precedem habitualmente o diagnóstico de neoplasia e podem ser o primeiro sinal de recorrência. O curso clínico dos sintomas neurológicos é independente da evolução do tumor e sua terapêutica.

A etiopatogenia destas síndromes parece estar associada a processo de auto-imunidade, com reacção cruzada entre os抗énios neuronais e as substâncias produzidas pelo tumor.

O diagnóstico de síndrome neurológica paraneoplásica só pode ser estabelecido quando ou-

tras patologias forem excluídas: metastização no sistema nervoso, alterações hidroelectrolíticas, doença vascular cerebral e espinhal, infecção e toxicidade do tratamento.

Na Tabela III, estão representadas as principais síndromes paraneoplásicas neurológicas associadas ao CPPC e os respectivos anticorpos mais frequentemente envolvidos.

Tabela III. Síndromes paraneoplásicas neurológicas associadas ao CPPC (Adaptada de 7)

Síndrome	Anticorpo
Degenerescência cerebelosa paraneoplásica	Anti-Hu (ANNA-1), Anti-Ri (ANNA-2), Anti-Zic
Encefalomielite paraneoplásica/ Neuropatia sensorial subaguda	Anti-Hu
Retinopatia associada a cancro	Anti-CAR
Opsoclonus-mioclonus	Nenhum, na maioria
Síndrome miasténica Lambert-Eaton	Anti-canais P/Q

3.1. Encefalomielite paraneoplásica (EP)/Neuropatia sensorial subaguda (NSS)

Cerca de 70 % dos casos de EP/NSS ocorre em doentes com CPPC.

A presença do anticorpo anti-Hu (ANNA-1) que reage contra o抗énio HuD expresso pelas células tumorais e pelos tecidos nervosos, relaciona-se com o desenvolvimento desta síndrome.

As manifestações clínicas são variadas, de acordo com área afectada – região límbica, tronco cerebral, cerebelo, espinhal medula, sistema nervoso autónomo.

O quadro clínico da NSS é habitualmente subagudo e severo, com perda da sensibilidade sobretudo das extremidades distais. A doença evolui com atingimento mais proximal e bilateral.

Um dos quadros melhor caracterizados é a **encefalomiopatia límbica**, cujos sintomas são o atingimento severo da memória recente, sintomas neuropsiquiátricos (ansiedade, depressão, confusão) e crises convulsivas.

Nestes doentes os resultados da tomografia axial computorizada são tipicamente normais, mas a ressonância magnética nuclear mostra um aumento do sinal T2 nas áreas do cérebro afectadas. O electroencefalograma mostra alterações em 75 % dos casos.

A demonstração de anticorpos Anti-Hu no sangue e no líquido cefalorraquídeo num doente com encefalomielite e CPPC estabelece o diagnóstico.

Para além do tratamento do tumor primário, a terapia imunossupressora com corticoterapia e plasmaferese, mostrou ser efectiva apenas em 10 a 20 % dos doentes⁴.

Os doentes severamente afectados por síndromes anti-Hu morrem mais pelas síndromes neurológicas do que pelos efeitos directos do tumor.

3.2. Degenerescência cerebelosa paraneoplásica (DCP)

Esta síndrome paraneoplásica associa-se ao CPPC, mas também a tumores ginecológicos, da mama e linfoma de Hodgkin.

Histologicamente caracteriza-se pela destruição das células de Purkinge do cerebelo e infiltrados inflamatórios multifocais, que clinicamente se traduzem num quadro de ataxia, nistagmus, disartria e diplopia.

A DCP, nos doentes com cancro do pulmão, relaciona-se com a presença de anticorpos anti-Hu, pelo que podem co-existir manifestações extracerebelosas da síndrome anti-Hu (encefalomiopatia, neuropatia sensorial).

Os doentes com DCP e CPPC têm menor sobrevida comparativamente aos que não apresentam esta SPN⁶.

O tratamento do tumor e as terapêuticas imunomodeladoras não alteram a evolução da degenerescência cerebelosa⁶.

3.3. Opsoclonus-mioclonus (OM)

Opsoclonus caracteriza-se pelo movimento rápido e conjugado dos olhos na direcção vertical ou horizontal.

Nos doentes com tumores sólidos é frequente a associação de opsoclonus e mioclonus.

A síndrome paraneoplásica opsoclonus-mioclonus (OM) está relacionada com o CPPC mas também com o CPNPC.

A presença do anticorpo anti-Ri (ANNA-2) foi considerada a causa do OM em doentes com tumores ginecológicos, mas a sua presença não foi demonstrada nos doentes com tumores pulmonares⁴. Em alguns doentes foi detectado o anticorpo anti-Hu, mas na maioria não se identificou qualquer auto-imunidade.

Muitos dos sintomas melhoraram com tratamento do tumor e imunoterapia.

3.4. Síndrome miasténica Lambert-Eaton (SMLE)

As síndrome miasténica Lambert-Eaton é a manifestação neurológica paraneoplásica mais frequente, com uma prevalência de 3 % nos doentes com CPPC⁶.

Caracteriza-se por uma resposta imunitária na qual o doente produz anticorpos IgG em resposta a um antígeno expresso pelo tumor, que se ligam em reacção cruzada aos canais de cálcio voltagem-dependentes tipo P/Q, localizados na membrana pré-sináptica, interferindo com a liberação de acetilcolina nos terminais dos nervos motores e terminações nervosas autónomas.

As manifestações clínicas incluem fraqueza muscular, afectando mais as extremidades inferiores, sobretudo a nível da cintura pélvica, fadi-

ga e diminuição dos reflexos tendinosos. Os distúrbios autonómicos também estão presentes com visão turva, boca seca, disfagia e ptose.

O diagnóstico estabelece-se pela clínica e por estudo electrofisiológico.

Ao contrário da miastenia gravis, na SMLE os sintomas melhoram ao longo do dia, com o exercício e não melhoram significativamente com a administração de anticolinesterases⁴.

A síndrome geralmente melhora com a resposta do tumor ao tratamento.

Terapêuticas adicionais podem ser utilizadas, nomeadamente imunomodeladores como azatioprina (2,5 mg/kg/dia), plasmaferese, administração de imunoglobulina y endovenosa (400 mg/Kg/dia, 5 dias) ou 3,4-diaminopiridina (10 a 100 mg/dia).

É referido melhor prognóstico dos doentes com CPPC e SMLE, relativamente aos que não apresentam esta síndrome paraneoplásica⁶.

3.5. Retinopatia associada a cancro

A retinopatia associada a cancro é um fenómeno paraneoplásico raro, frequentemente associado ao CPPC^{4,6}.

O fenómeno imunológico subjacente é a produção de anticorpos anti-CAR (anticorpo anti-retinopatia associada a cancro) que reconhecem a proteína dos fotorreceptores, a recoverina.

Clinicamente caracteriza-se por perda de visão rápida, fotofobia, cegueira nocturna e alterações da visão das cores. O quadro progride com perda de visão bilateral.

A tríade de diagnóstico descrita inclui a fotossensibilidade, escotomas em anel e atenuação da arteriola da retina na exploração do fundo do olho⁸.

O tratamento do tumor primitivo não melhora significativamente a progressão da retinopatia, apenas a terapêutica com esteróides sistémicos mostrou benefícios.

4. SÍNDROMES PARANEOPLÁSICAS ESQUELÉTICAS

4.1. Clubbing digital e osteoartropatia pulmonar hipertrófica

O **Clubbing digital** é o alargamento do segmento terminal dos dedos das mãos e/ou dos pés e resulta da proliferação de tecido conjuntivo abaixo do leito ungueal.

Objectivamente, existe perda do ângulo entre a base da unha e a cutícula, com unhas e pontas dos dedos arredondados em baqueta de tambor (Figura 1) e é geralmente assintomático.



Figura 1. Clubbing digital

Esta manifestação associa-se frequentemente ao cancro do pulmão, mas também a doenças cardíacas, fibrose pulmonar, doenças hepáticas, entre outras.

A **osteoartropatia pulmonar hipertrófica** (OPH) é uma doença sistémica, caracterizada por artropatia dolorosa simétrica, que atinge sobretudo tornozelos, punhos e joelhos e periostite proliferativa dos ossos longos dos membros.

Histologicamente a OPH apresenta hiperplasia vascular, edema e proliferação excessiva de osteoblastos e fibroblastos³.

Os doentes podem apresentar associadamente *clubbing* digital e OPH, no entanto o primeiro é mais frequente.

Estas SPN são observadas nos doentes com cancro do pulmão, em particular no adenocarcinoma e no carcinoma de células escamosas.

A patogénese não é bem conhecida, mas parece estar relacionada com a sobreexpressão do factor de crescimento endotelial vascular.

A OPH pode surgir em outros processos pulmonares (lesões supurativas do pulmão, fibrose pulmonar idiopática, tuberculose, proteinose alveolar, pneumoconioses e fibrose quística) e não pulmonares (doença cardíaca cianótica congénita, mixoma auricular, doença inflamatória intestinal e neoplasia gastrointestinal).

A radiografia dos ossos longos mostra neoformação óssea ao nível do periosteio e o cintígrama ósseo hiperfixação nos ossos longos.

O *clubbing* e a OPH regridem com o tratamento do tumor primitivo, em particular se for ressecção cirúrgica. Nos doentes sintomáticos, os sintomas devem ser aliviados com a prescrição de anti-inflamatórios não esteróides.

5. SÍNDROMES PARANEOPLÁSICAS HEMATOLÓGICAS E COAGULOPATIAS

As alterações hematológicas são frequentes nos doentes neoplásicos. São habitualmente secundárias à invasão da medula óssea pelo tumor, toxicidade medicamentosa, infecção e, menos frequentemente, à liberação de mediadores humorais que estimulam as células progenitoras da medula óssea, constituindo as verdadeiras síndromes paraneoplásicas.

Estas SPN hematológicas e coagulopatias ocorrem mais tarde na história natural da neoplasia.

A sua extensão é paralela à progressão do tumor, pelo que a terapia mais apropriada é a tratamento da neoplasia subjacente.

5.1. Leucocitose e leucopenia

A leucocitose ocorre em cerca de 20 % dos doentes com CPNPC. Em mais de metade dos doentes com leucocitose e neoplasia, o aumento dos leucócitos apresenta uma causa não paraneoplásica (infecção, necrose tumoral, administração de glicocorticóides, etc)⁷.

A produção de citocinas pelas células tumorais como a IL 6, G-CSF (factor estimulante da colónia de granulócitos) e GM-CSF (factor estimulante da colónia de granulócitos-monócitos) parece estar implicada na etiopatogenia da leucocitose. Contudo, em muitos doentes a etiologia não está esclarecida.

Quase todos os doentes são assintomáticos, apresentam aumento da contagem da série branca com predomínio de neutrófilos, sem células imaturas e restantes marcadores inflamatórios negativos.

A leucocitose paraneoplásica não requer tratamento específico.

A leucopenia é rara como síndrome paraneoplásica, sendo habitualmente devida à toxicidade da terapêutica antineoplásica, infiltração da medula ou infecção grave.

5.2. Eosinofilia

Os doentes com eosinofilia paraneoplásica são tipicamente assintomáticos, mas aumentos muito acentuados ($> 5000/\mu\text{L}$) condicionam pieira e dispneia. A radiografia do tórax pode apresentar infiltrados pulmonares difusos por infiltração e activação de eosinófilos no pulmão.

A eosinofilia corre em 3 % dos doentes com cancro pulmão.

O tratamento é o da neoplasia subjacente, mas o uso de corticosteróides pode ser necessário quando os doentes desenvolvem pieira e dispneia relacionadas com a eosinofilia.

5.3. Trombocitose

A trombocitose está presente em 40 % dos doentes com cancro do pulmão (CPPC e no CP-NPC) e resulta do aumento dos níveis de IL-6 e tromboeritropoetina. Em muitos casos a etiologia não está estabelecida.

Deve-se feito diagnóstico diferencial com processos inflamatórios agudos ou crónicos, hemorragia aguda, anemias hemolíticas e ferropénicas e esplenectomia.

Os doentes são quase sempre assintomáticos, não apresentam aumento da incidência de tromboembolismo e não requer tratamento específico.

5.4. Tromboembolismo

A doença tromboembólica é frequente nos doentes com neoplasia.

O espectro de causas de trombose num doente com cancro do pulmão é vasto e inclui a coagulação intravascular disseminada (CID), síndrome de Trousseau, tromboembolismo pulmonar e endocardite trombótica não bacteriana.

O fenómeno de tromboflebite migratória ou recorrente (síndrome de Trousseau) pode ser a manifestação inicial da neoplasia. Para além da manifestação cutânea, com nódulo doloroso sobre o trajecto venoso superficial, surge febre, leucocitose e aumento da velocidade de sedimentação.

O mecanismo é intravascular, reflectindo o estado de hipercoagulação basal e com terapêutica anticoagulante nem sempre se consegue o controlo da doença.

A CID é um processo contínuo que oscila entre a fibrinólise hipercompensada de tendência trombótica e a coagulopatia de consumo (plaquetas e factores de coagulação) com tendência hemorrágica.

Analiticamente na CID aguda encontra-se um aumento do tempo de protrombina, trombocitopenia e aumento dos produtos de degradação do fibrinogénio.

A endocardite não bacteriana caracteriza-se pela presença de lesões verrugosas estéreis constituídas por fibrina e plaquetas, que tipicamente surgem nas válvulas das cavidades esquerdas. A sintomatologia deve-se à embolização cerebral ou para outros órgãos.

Os procedimentos cirúrgicos e a quimioterapia também demonstraram um aumento do risco de complicações tromboembólicas nos doentes com cancro do pulmão⁴.

A terapêutica depende da doença hematológica diagnosticada. Na ausência de CID ou Síndrome de Trousseau, o tratamento da trombose venosa isolada parece ser apropriado com anti-coagulantes orais.

Nas tromboses recorrentes a heparina subcutânea a longo prazo é mais eficaz que a varfarina⁴.

5.5. Anemia

A anemia normocrómica, normocítica (ou hipocrómica), ocorre em cerca de 50 % dos doentes com cancro e tem uma patogénese multifactorial.

As principais causas de anemia no doente oncológico incluem a doença crónica, efeitos secundários da quimio e/ou radioterapia, infiltração tumoral da medula óssea, défice de ferro, vitamina B12 e ácido fólico, hemólise auto-imune, insuficiência renal, perdas hemáticas e infecções intercorrentes.

A anemia sem causa aparente no doente oncológico poderá se definir como paraneoplásica.

O tratamento da anemia deverá ser dirigido à causa subjacente.

A transfusão de concentrado de eritócitos está indicada na hemorragia grave e na anemia crónica sintomática para a qual não existe terapêutica⁹.

Os níveis de hemoglobina para os quais se deve fazer transfusão de eritrócitos variam segundo os autores. Enquanto alguns recomendam a transfusão para valores de hemoglobina abaixo de 10 mg/dL, outros recomendam-na para valores inferiores a 8 mg/dL.

A eritropoetina recombinante humana é outra arma terapêutica importante para tratamento e profilaxia da anemia no doente oncológico.

6. SÍNDROMES PARANEOPLÁSICAS CUTÂNEAS

Lesões dermatológicas também foram associadas às neoplasias. Tal como as restantes síndromes paraneoplásicas, as manifestações cutâneas podem preceder ou acompanhar o diagnóstico de neoplasia.

Dentro das dermatoses paraneoplásicas mais frequentemente associadas ao cancro do pulmão, destacam-se:

- **Hipertricose lanuginosa adquirida** – caracteriza-se pelo reaparecimento súbito de lanugo, especialmente na face, mas pode ocasionalmente atingir todo o corpo. Pode haver envolvimento das unhas, com aumento da curvatura, e glossite. A sua incidência é maior no sexo feminino e aparece nas fases mais avançadas da neoplasia.
- **Eritema gyratum repens** – eritema disseminado, bizarro, pruriginoso e descamativo, que se move rapidamente, cerca de 1

cm/dia, produzindo figuras concéntricas, lembrando superfície de madeira, que se localizam no tronco e base das extremidades. É uma síndrome rara e quase sempre se associa a neoplasia.

A corticoterapia leva à melhoria das lesões mas o tratamento assenta na ressecção do tumor.

- **Acantose nigricans** – lesões hiperqueratósicas, hiperpigmentação, pruriginosas, simétricas e de limites mal definidos. Localizam-se no pescoço, axila, região genital, umbigo, auréola mamária e geralmente nas zonas de flexão. Pode haver envolvimento das mucosas. O prognóstico é pobre, no entanto a sintomatologia melhora ou regrediu com a erradicação do tumor e agrava com a recidiva tumoral.
- **Doença de Basex** – acroqueratose eritematosa com prurido que atinge sobretudo palmas das mãos e plantas dos pés. Geralmente ocorre em homens e associa-se ao carcinoma de células escamosas. As lesões desaparecem habitualmente após remoção do tumor.

7. CONCLUSÃO

As síndromes paraneoplásicas associadas ao cancro do pulmão são diversas.

Muitas das manifestações paraneoplásicas ocorrem antes do diagnóstico da neoplasia.

O conhecimento da forma de apresentação e mecanismos fisiopatológicos destas síndromes, revela-se de extrema importância para o médico, pois quando alertado para estas situações é possível o diagnóstico precoce da neoplasia.

BIBLIOGRAFIA

1. Shah P. Clinical considerations in lung cancer. In Desai SR, ed. *Lung Cancer*. Cambridge University Press, 2006: 1-11.
2. Scagliotti GV. Symptoms, signs and staging of lung cancer. In *Lung cancer*. Eur Resp Mon 2001; 97-105.
3. Spiro SG, et al. Diagnosis and management of Lung cancer: ACCP Guidelines. *Chest* 2007; 132: 149S-160S.
4. Johnson BE, Chute JP. Extrapulmonary syndromes associated with lung tumores. In: Fishman, AP, Elias J, Fishman J, et al, eds. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. 4th ed. McGraw-Hill, 2008: 1929-1940.
5. Hirsch FR, Corrin B, Colby TV. Clinical features and staging. In Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC, et al, eds. *Who classification of tumours. Pathology and genetics of tumors of the lung, pleura, thymus and heart*. Lyon: IARC Press, 2004: 16-18.
6. Gerber RB, Mazzone P, Arroliga A. Paraneoplastic syndromes associated with bronchogenic carcinoma. *Clin Chest Med* 2002; 23(1): 257-263.
7. Jameson JL, Johnson BE. Paraneoplastic Syndromes: endocrinologic / hematologic. In Fauci AS, Braunwald E, Kasper D, et al, eds. *Harrison's Principles of internal medicine*. 17th ed. McGraw-Hill 2008: 617-628.
8. Gregor MC, Carrillo FJ, Alburo AF. Síndromes paraneoplásicos neurológicos. *Rev Inst Nal Cancerol* 2000; 46(4): 281-289.
9. Feliciano A, Costa A, Melo MJ. Anemia no doente oncológico. *Rev Port Pneumol* 2003; IX(2): 117-128.
10. Marcos IR, Ramirez RR, Ribas FG. Síndromes neurológicos paraneoplásicos. *Medicine* 1998; 7(97): 4528-32.
11. Urschel J, Anderson T, Whooley B. Finger Clubbing and Lung Mass. *Chest* 1999; 115: 1735-37.
12. Spiro SG. Clinical features and assessment of lung cancer. In Gibson GJ, Geddes D, Costabel U, et al, eds. *Respiratory Medicine*. 3rd ed. Saunders, 2003. Vol 2: 1829-1849.
13. Azulay RD, Abulafia LA. Sinais malignos na pele versus síndromes paraneoplásicas cutâneas: revisão. *An Bras Dermatol* 2000; 75(5): 621-30.

Cancro do pulmão e disfagia

Lung cancer and dysphagia

Ana Sofia Vilariça¹, Teresa Mourato¹, Agostinho Costa²

anasofia.vilarica@gmail.com

(¹) Interna do Internato Complementar de Pneumologia, (²) Assistente Hospitalar Graduado de Pneumologia.

Unidade de Oncologia Pneumológica – Coordenadora: Dr.^a. Maria José Melo. Serviço de Pneumologia II – Directora: Prof.^a Dr.^a Cristina Bárbara. Hospital Pulido Valente. Centro Hospitalar Lisboa Norte, EPE. Lisboa

RESUMO

A disfagia ocorre numa pequena percentagem de doentes com carcinoma do pulmão. Cerca de 1-2 % têm disfagia à apresentação e 6-7 % referem-na no decurso da evolução clínica da doença. Podem estar implicados vários mecanismos, tornando-se fundamental o diagnóstico correcto e atempado dos mesmos, de modo a permitir instituir o tratamento adequado o mais brevemente possível.

Neste artigo, os autores descrevem seis casos clínicos de doentes com cancro do pulmão e com disfagia desencadeada por diferentes mecanismos e os seus tratamentos distintos.

Palavras-chave: cancro do pulmão, disfagia.

ABSTRACT

Dysphagia occurs in only a small percentage of patients with lung cancer. About 1-2 % of lung cancer patients have dysphagia at presentation. When the full clinical course of the disease is considered, the percentage rises to 6-7 %. Many different mechanisms can underlie dysphagia in lung cancer. The correct diagnosis and beginning appropriate treatment promptly is of paramount importance. In this paper, authors present six case reports of patients with lung cancer associated dysphagia by different mechanisms and their treatment.

Key-words: lung cancer, dysphagia.

1. INTRODUÇÃO

O cancro do pulmão é um dos tumores malignos mais frequentes em todo o mundo, sendo responsável por elevada letalidade e mortalidade. Entre os países da União Europeia, em 2006, foi o terceiro cancro mais incidente, estimando-se que tenha contribuído para 1/5 dos óbitos por cancro^{1,2}. Para os próximos 25 anos, prevê-se uma estabilidade e mesmo uma ligeira diminuição em países desenvolvidos, em contraste com um duplicar da incidência nos países pobres ou em desenvolvimento^{1,2,3}. Embora os sintomas respiratórios sejam predominantes, a disfagia é referida por alguns doentes com esta patologia. Cerca de 1-2 % dos doentes com cancro do pulmão têm disfagia à apresentação, aproximadamente a mesma proporção de doentes que têm estridor. Durante o curso clínico da doença, a percentagem de doentes que referem disfagia aumenta para 6-7 %^{1,7,8}. A disfagia não é um sintoma precoce. Quando presente, geralmente é um indicador de doença avançada, com envolvimento mediastínico e em estádio inoperável 9,40,41. É fundamental identificar a disfagia, não só devido às causas possíveis, como as doenças neoplásicas, mas também pelos eventuais efeitos que pode desencadear no doente, incluindo as pneumonias de repetição e distúrbios alimentares.

A disfagia associada ao cancro do pulmão pode ser devida a diversos mecanismos relacionados com o próprio tumor ou com o seu tratamento.

2. CAUSAS DE DISFAGIA

2.1. Doença Mediastínica

Na maioria dos casos, identifica-se doença mediastínica como factor subjacente da disfagia. A causa mais comum é a compressão extrínseca

e desvio do esófago por adenopatias mediastínicas, sendo as periesofágicas e subcarinais as mais frequentemente implicadas. Anatomicamente, as adenopatias subcarinais, por apresentarem crescimento tendencialmente posterior dada a limitação no seu crescimento lateral, constituem o grupo ganglionar com maior probabilidade de invadir ou comprimir o esófago adjacente⁹. Por outro lado, é a este nível que o esófago está mais fixo, devido aos ligamentos com a traqueia e corpos vertebrais. Estes gânglios estão frequentemente envolvidos na disseminação do carcinoma broncogénico. A estreita proximidade entre o esófago, a traqueia e brônquio principal esquerdo faz com que os tumores localizados no brônquio principal esquerdo possam invadir directamente a parede esofágica. Além desta interferência direta na passagem dos alimentos devida a obstrução mecânica do esófago, tanto o carcinoma pulmonar de pequenas células como o não de pequenas células podem causar acalásia secundária por afectarem a motilidade esofágica^{10,11}. Embora este mecanismo não esteja completamente esclarecido, parece estar relacionado com a infiltração tumoral do plexo mientérico. Alterações da motilidade esofágica podem também ocorrer após pneumectomia¹², sugerindo que a lesão nervosa no mediastino pode ser o mecanismo responsável pela disfagia no cancro pulmonar. Outra possibilidade é a alteração da motilidade gastrointestinal traduzir um efeito paraneoplásico^{13,14}.

2.2. Linfadenopatia Cervical

As adenopatias cervicais metastizadas ocorrem em 15-20 % dos doentes com carcinoma do pulmão. O seu crescimento e evolução para verdadeiras massas provoca compressão da faringe e da porção superior do esófago, condicionando disfagia⁷.

2.3. Lesão do Sistema Nervoso Central

O cancro do pulmão é o principal responsável pela metastização cerebral. Mais de 25 % dos doentes desenvolvem metástases cerebrais durante a evolução da sua doença. A incidência tem crescido com o aumento da longevidade, devido aos avanços na terapêutica. Num grande estudo realizado na Escócia, 50 % dos tumores intracranianos eram secundários, sendo o tumor primitivo mais comum o cancro do pulmão (53 %)¹⁵. Numa série de necrópsias, foram documentadas metástases cerebrais em cerca de 20 % das neoplasias do pulmão⁷.

A metastização cerebral muitas vezes conduz a uma grave degradação das funções neurológicas e neurocognitivas. A lesão por doença metastática do núcleo ambíguo situado na parte ventral do bulbo raquídeo (mielencéfalo), comprometendo o núcleo motor dos IX, X e XI pares cranianos, afecta quer a fala quer a deglutição (paralisia bulbar)¹⁶. Um quadro clínico semelhante, embora com sinais do neurónio motor superior mais proeminentes, pode ser desencadeado por metástases da cápsula interna. O envolvimento secundário da protuberância (metencéfalo) foi também associado a disfagia no cancro do pulmão¹⁷. Ocasionalmente, a disfunção do tronco cerebral também pode estar relacionada com toxicidade induzida pelo tratamento¹⁸.

2.4. Metástases do Tracto Gastrointestinal

As metástases do tracto gastrointestinal encontram-se na necrópsia em 2-10 % dos doentes com neoplasia do pulmão^{19,20}. O cancro do pulmão é uma causa frequente de metástases orofaríngeas²¹. No restante tracto gastrointestinal superior, apenas o melanoma e o cancro da mama superam o cancro do pulmão²². A localização mais comum no tracto gastrointestinal das metástases

do carcinoma pulmonar é o terço médio esofágico²⁰. Muitas vezes, a disseminação metastática para o esófago é clinicamente silenciosa²⁰.

2.5. Segundo Primário

A associação de neoplasias pode reflectir apenas uma coincidência de duas situações comuns ocorrerem no mesmo indivíduo. No entanto, o facto de terem sido relatados vários casos de cancro do pulmão de diferentes tipos histológicos, quer adenocarcinoma, quer carcinoma de pequenas células, em associação com carcinoma escamoso do esófago, síncronos²⁶ ou não¹, é a favor da possibilidade de os estilos de vida e os factores genéticos convergirem no mesmo indivíduo para aumentar o risco de transformações malignas em locais diferentes, ao mesmo tempo. Assim, deve ser sempre equacionada a possibilidade de existência de uma neoplasia distinta como causa de disfagia num doente com carcinoma primário do pulmão.

2.6. Infecções Orofaríngeas e Esofágicas

A infecção orofaríngea por fungos do género *Candida* é frequente em doentes com neoplasia²³, mas raramente causa disfagia. Em contrapartida, a candidíase esofágica está muitas vezes associada tanto a disfagia como a odinofagia graves. A candidíase esofágica é uma complicação comum das doenças linfoproliferativas ou do seu tratamento, sendo menos frequente no carcinoma do pulmão²³. Existem alguns factores que predispõem a infecções esofágicas, nomeadamente alterações da motilidade do esófago provocada por estenose ou acalásia²³, antibióticos, corticosteróides ou radioterapia²⁴. O diagnóstico definitivo de candidíase esofágica baseia-se na esofagoscopia e biopsia, mas muitas vezes os agentes

antifúngicos são instituídos empiricamente com base no diagnóstico clínico. A esofagite e estomatite provocadas por agentes virais ou bacterianos podem também ocorrer em doentes com neoplasia do pulmão, mas com bastante menor incidência na ausência de outros factores de risco, como a infecção VIH²³.

2.7. Doenças Sistémicas

A dermatomiosite está associada ao aumento da incidência de neoplasias em vários órgãos (15-35 % dos casos)²⁵. As neoplasias subjacentes mais frequentes são o cancro do pulmão, da mama, do trato genital feminino, do estômago, do recto, dos rins e do testículo. Nesta doença sistémica pode haver envolvimento da musculatura do trato gastrointestinal superior, condicionando regurgitação e disfagia²⁶. A disfagia clínica observa-se em 40-60 % dos doentes com dermatomiosite ou polimiosite, enquanto que as alterações manométricas se verificam em 69-80 %²⁷.

A esclerose sistémica, na qual o esôfago está geralmente envolvido, também foi associada ao cancro do pulmão, embora com menor frequência do que na dermatomiosite²⁸. Hemoptises no contexto de esclerose sistémica, impõe sempre a investigação de eventual situação neoplásica.

A síndrome de Eaton-Lambert desenvolve-se em 3 % dos doentes com carcinoma pulmonar de pequenas células, podendo causar disfagia e disfonia além da fadiga muscular²⁹.

2.8. Toxicidade Esofágica Induzida pela Radiação

O desenvolvimento de fibrose e estenose esofágica é um efeito frequente da radioterapia e/ou quimioterapia em neoplasias torácicas ou cervicais. O desenvolvimento agudo de disfagia após

o tratamento é bem conhecido, mas a sua apresentação tardia é bastante mais rara³⁰.

Dependendo dos estudos, a esofagite sintomática induzida pela radiação desenvolve-se 2-3 semanas até 4-8 meses após o início do tratamento e pode prolongar-se por vários meses³⁰. Um estudo efectuado por Kaasa *et al*³¹ envolvendo 51 doentes com carcinoma do pulmão não de pequenas células inoperável submetidos a 15 sessões de radioterapia com 42 Gray (Gy) durante três semanas, revelou que 75 % dos doentes apresentaram disfagia após duas semanas de tratamento; 64 e 22 % referiram-na três e oito semanas após o final do tratamento, respectivamente. Os factores que predisponham a toxicidade aguda grave foram a existência de disfagia antes do tratamento e o uso de regimes terapêuticos de radioterapia hiperfraccionados. Maguire *et al* concluíram que 75 % dos doentes com cancro do pulmão submetidos a altas doses de radioterapia (64,2-85,6 Gy) apresentavam graus muito variáveis de disfagia. Neste estudo, a toxicidade esofágica crónica foi mais rara do que a toxicidade aguda e 3 % dos doentes necessitaram de dilatação esofágica. Outra complicação rara mas possível da radioterapia é a formação de uma fistula traqueoesofágica⁹. O tratamento concomitante com QT e RT parece aumentar a incidência de toxicidade tardia grave³².

2.9. Hipercalcemia Paraneoplásica

A hipercalcemia é um distúrbio metabólico paraneoplásico comum nos doentes com cancro. Os iões de cálcio estão envolvidos na transmissão neuromuscular e na contracção muscular através da activação do complexo actina-miosina. A hipercalcemia reduz a contractilidade do músculo liso, o que pode explicar a patogénese da disfagia nestes doentes³³.

3. CASOS CLÍNICOS

3.1. Caso Clínico I

Doente do sexo masculino, de 47 anos, oficial de justiça, fumador com carga tabágica (CT) de 60 UMA. Antecedentes pessoais de Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC) e cardiopatia isquémica.

Apresentava quadro clínico, com cerca de 5 meses de evolução, caracterizado por anorexia, perda ponderal de 16 Kg e dispneia para médios esforços. Ao exame objectivo não evidenciava alterações relevantes.

Efectuou TAC torácica que revelou volumosa massa espiculada com 4 cm de diâmetro no lobo superior direito (LSD) e múltiplas adenopatias mediastínicas. Realizou broncofibroscopia (BF) que mostrou diminuição acentuada do calibre de B3 à direita por compressão extrínseca, infiltração da mucosa e massa nacarada, cuja biopsia concluiu tratar-se de carcinoma pulmonar misto de pequenas células e adenocarcinoma (T3N3M0 – estádio IIIB).

Foi submetido a 6 ciclos de quimioterapia com Cisplatina e Etoposido, seguidos de radioterapia torácica (60 Gy em 30 fracções), constatando-se resposta parcial com redução de 50 % da massa tumoral. Cerca de 12 meses depois, iniciou disfagia para alimentos sólidos e líquidos. Efectuou endoscopia digestiva alta (EDA), que não documentou alterações endoscópicas. Não foi possível a realização de trânsito esofágico com duplo contraste devido a aspiração de bário para a árvore traqueobônquica, com necessidade de realização de BF para lavagem brônquica (Figura 1).

A TAC de tórax efectuada nesta altura também não mostrou alterações esofágicas com tradução tomodensitométrica. Decidiu-se então a realização de ressonância magnética crânio-encefálica (Figura 2) que evidenciou disseminação secundária encefálica maioritariamente pial e leptomeníngea.

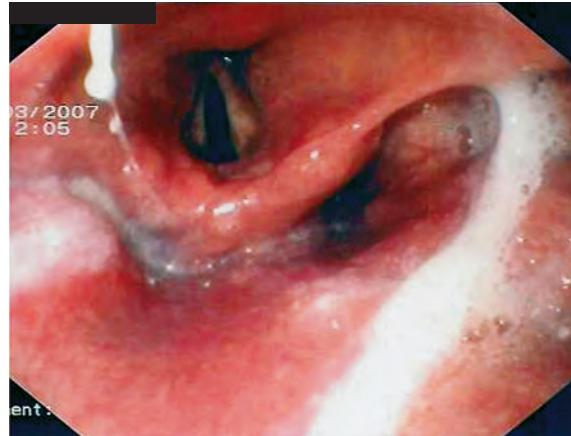


Figura 1. Broncofibroscopia – Aspiração de bário para a árvore traqueobrônquica, com necessidade de lavagem brônquica

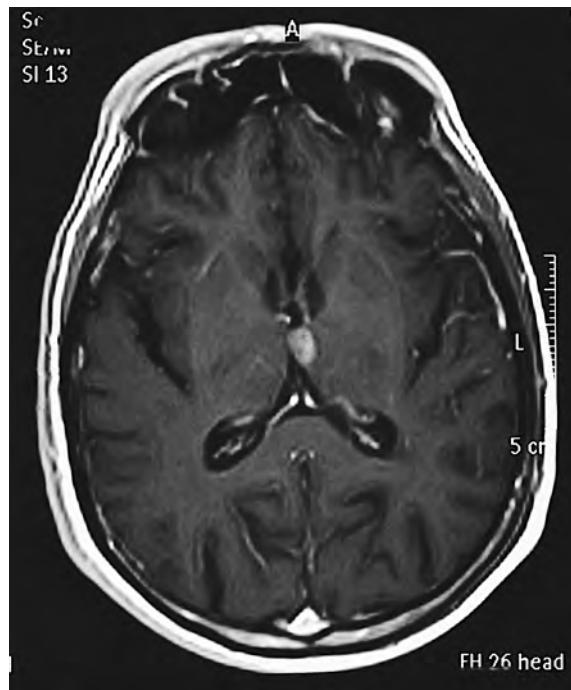


Figura 2. RMN crânio-encefálica – Disseminação secundária encefálica maioritariamente pial/leptomeníngea

Foi submetido a laringoscopia, tendo-se objectivado paralisia das cordas vocais e estase salivar dos seios piriformes, situação compatível com não relaxamento do esfíncter esofágico superior por envolvimento dos nervos vago e recorrente. Foi observado em consulta de Neurologia, concluindo-se que o quadro clínico estava de acordo com a metastização cerebral. O doente foi então submetido a entubação nasogástrica. Foi programada a colocação de PEG (Percutaneous Endoscopic Gastrostomy), a qual não chegou a concretizar-se por falecimento do doente.

3.2. Caso Clínico II

Doente do sexo masculino, de 55 anos, serrilheiro, fumador (CT de 50 UMA), sem co-morbididades associadas. Referia anorexia, emagrecimento de 8 Kg, nos últimos 3 meses. Ao exame objectivo salientava-se a presença de hipocratismo digital.

Realizou TAC de tórax que evidenciou imagem nodular espiculada com 3,5 cm de diâmetro no LSD, adenopatias mediastínicas e nódulos hepáticos.

A BF revelou edema e hiperemia da porção inicial do brônquio principal direito, que se biopsiou. O exame anatomo-patológico foi compatível com adenocarcinoma do pulmão. Estadiamento T2N2M1 – estádio IV.

Fez 4 ciclos de quimioterapia (QT) com Cisplatina e Gemcitabina, sem resposta terapêutica, seguidos de 2 ciclos de Docetaxel, com progressão da doença. Um mês após ter terminado a QT, iniciou disfagia para alimentos sólidos e líquidos. A TAC de tórax demonstrou estenose esofágica traduzida por interrupção abrupta da coluna aérea do esôfago na sua porção superior.

A EDA permitiu objectivar compressão extrínseca do terço médio esofágico (Figura 3).

Procedeu-se à colocação de prótese metálica auto-expansível (Figura 4) com melhoria sintomática.

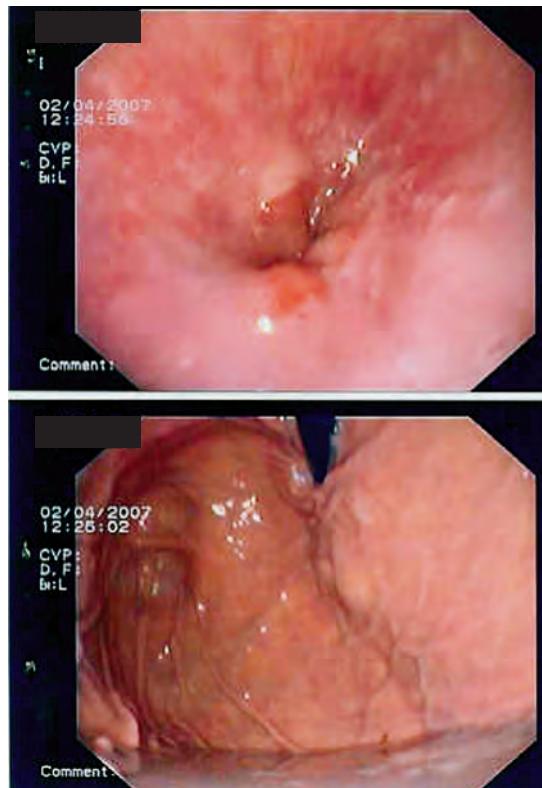


Figura 3. Endoscopia Digestiva Alta – Compressão extrínseca do terço médio esofágico



Figura 4. Prótese esofágica metálica auto-expansível que ficou em posição, como atestou a fácil passagem de contraste

3.3. Caso Clínico III

Doente do sexo feminino, de 59 anos, professora reformada, fumadora (CT de 40 UMA). Antecedentes pessoais de bronquite crónica. Cinco meses antes, iniciou clínica de dispneia e opressão torácica, tendo feito radiografia torácica que foi sugestiva de enfisema pulmonar. Quatro meses mais tarde teve quadro clínico interpretado como pneumonia da base do campo pulmonar direito, com agravamento da sintomatologia. Efectuou TAC torácica que revelou massa na origem do brônquio lobar inferior direito com extensão à carina com 4,5 cm de diâmetro. Realizou BF que mostrou carina hipomóvel e ligeiramente engrossada, com oclusão quase total do brônquio lobar inferior por compressão extrínseca. O lavado e o escovado brônquicos foram compatíveis com carcinoma de pequenas células.

Por ser doença limitada ao tórax (T4N0M0 – estadio IIIB), Foi submetida a radioterapia (50,4 Gray em 28 fracções) e QT (Carboplatina e Etoposido) concomitantes, com desaparecimento da lesão. Dada a boa resposta, foi proposta irradiação profiláctica cerebral (25 Gy em 10 fracções).

Após 19 meses, a doente iniciou tosse com expectoração hemoptóica, dispneia de esforço e disfagia para sólidos. Realizou BF que foi compatível com massa hemorrágica na emergência do brônquio principal direito, tendo sido submetida a terapêutica endoscópica, com bom resultado. A TAC identificou reaparecimento da lesão no LID e adenopatias subcarinais. Foi novamente submetida a QT com Carboplatina e Etoposido (6 ciclos). A disfagia melhorou parcialmente com os citostáticos.

Na TAC de reavaliação apresentava alterações difíceis de interpretar. A PET/TC identificou apenas um foco de doença activa num gânglio subcarinal (Figura 5).

Pelo agravamento da disfagia, realizou EDA (Figura 6), que evidenciou redução excêntrica do lúmen do esôfago aos 25 cm por provável compressão extrínseca, cujas biopsias da mucosa a este nível não identificaram neoplasia.

Repetiu TAC torácica que mostrou estabilidade dimensional da adenopatia infracarinal mas maior envolvimento das estruturas do mediastino com invasão do esôfago (Figura 7).

Decidiu-se instituir radioterapia paliativa sobre o esôfago, que está em curso.

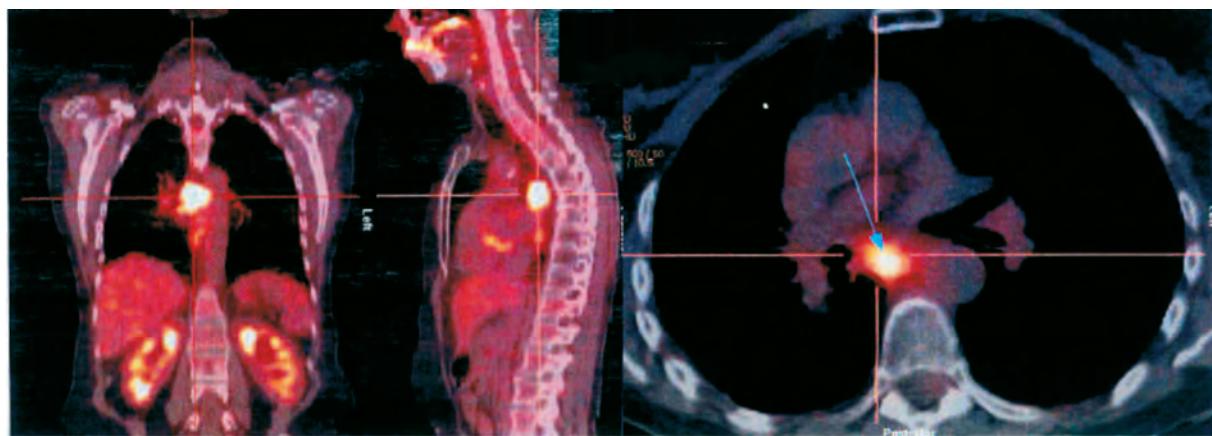


Figura 5. PET/TC – Doença activa num gânglio subcarinal



Figura 6. Endoscopia Digestiva Alta – Redução excêntrica do lúmen do esófago aos 25 cm por provável compressão extrínseca

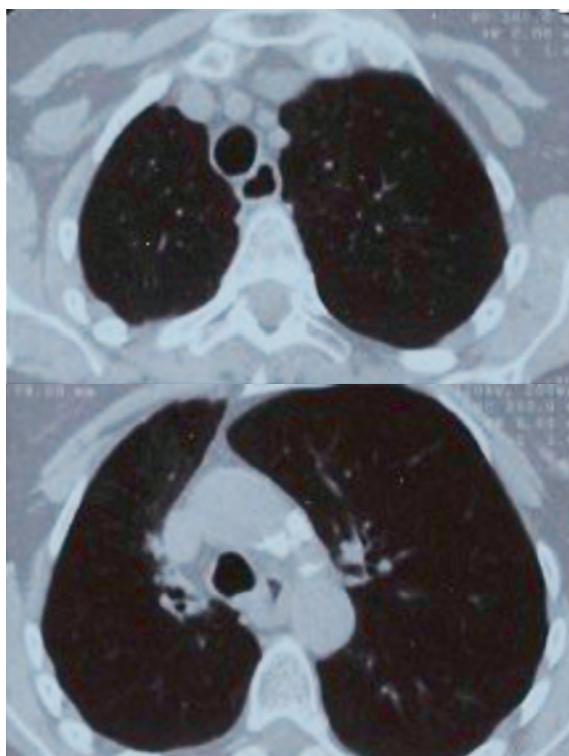


Figura 7. TAC de tórax – Envolvimento das estruturas do mediastino com invasão do esófago

3.4. Caso Clínico IV

Doente do sexo masculino, de 71 anos, empregado comercial reformado, ex-fumador (CT de 70 UMA).

Antecedentes pessoais de prostatectomia radical por hipertrofia benigna da próstata em 1998. Assintomático. Sem alterações no exame objectivo.

Realizou radiografia torácica de rotina que revelou nódulo no lobo inferior direito. Para esclarecimento, fez TAC de toráx que confirmou lesão nodular no LID com 2,7 x 2 cm, espiculada, sem adenopatias. Efectuou BF que mostrou hiperemia da mucosa endobrônquica na pirâmide basal direita, sendo as biopsias e o lavado brônquico negativos para neoplasia. Foi submetido a mediastinoscopia cervical identificando-se vários gânglios ao nível paratraqueal e pré-carinal, sendo o exame extemporâneo positivo para neoplasia e o resultado anatomo-patológico final de metástases ganglionares de adenocarcinoma, T1N2M0 – estádio IIIa.

Foi proposta QT neoadjuvante, com Cisplatina e Vinorelbina, de que efectuou três ciclos. Na toracotomia, constatou-se disseminação para a pleura visceral, pelo que não foi efectuada ressecção cirúrgica. Iniciou terapêutica com Pemetrexedo (4 ciclos). Verificou-se estabilização da doença durante 21 meses, ao fim dos quais foi internado por quadro de dispneia de esforço, astenia e anorexia. A radiografia torácica mostrava opacificação homogénea do hemitórax direito. Foi submetido a toracocentese evacuadora. Pela recidiva do derrame pleural realizou talcagem. Na TAC tóracica, verificou-se aumento da massa tumoral e adenopatias de novo. Fez então Doce-taxel em monoterapia. Cerca de dois meses depois iniciou disfagia para sólidos. Realizou EDA que evidenciou apenas ulceração do antro, pelo

que se admitiu provável compromisso motor já que havia melhoria da sintomatologia com fármacos pró-cinéticos. Entretanto, ocorreu agravamento clínico súbito e o doente faleceu.

3.5. Caso Clínico V

Doente do sexo masculino, de 74 anos, fumador de 60 UMA, com antecedentes pessoais de etilismo crónico, cardiopatia isquémica com enfarte agudo do miocárdio e angioplastia subsequente há nove anos, doença hepática crónica, hérnia do hiato esofágico, esófago de Barrett e varizes esofágicas.

Na sequência de lipotímia com traumatismo crânio-encefálico realizou radiografia torácica que revelou lesão macronodular no lobo inferior direito. A TAC de tórax mostrou dois nódulos no LID. Efectuou BF cuja citologia do escovado e lavado brônquicos foi suspeita para neoplasia, subsequentemente confirmada por punção aspirativa transtorácica, a qual foi positiva para carcinoma não pequenas células, provável adenocarcinoma. Estadiamento clínico T4N0M0 – estadio III b.

Foi submetido a lobectomia inferior direita e esvaziamento ganglionar mediastínico, cujo resultado anatomo-patológico foi de adenocarcinoma moderadamente diferenciado com invasão da pleura visceral. Pelas co-morbilidades do doente decidiu-se pela vigilância.

Cerca de um ano e meio depois, inicia queixas de disfagia para sólidos e astenia marcada. Documentou-se em TAC de tórax recidiva no coto brônquico e nos gânglios N2. A EDA mostrou as alterações gastroesofágicas conhecidas, para além de polipos bulbares, cuja biopsia de um deles revelou adenoma tubular com displasia de baixo grau. Um ano mais tarde verificou-se agravamento clínico com emagrecimento, tosse com

expectoração hemoptóica e deterioração do PS. Em TC torácica documentou-se progressão da doença com lesão de novo no LIE, com 8 cm e extensão ao mediastino envolvendo o brônquio principal esquerdo, traqueia, mediastino posterior, o esófago e a aorta. Foi proposto fazer vinorelbina em monoterapia (4 ciclos), ao fim da qual se verificou redução de volume do tumor. No *follow-up* gastrenterológico e cerca de dois meses depois, as biopsias esofágicas revelaram um adenocarcinoma moderadamente diferenciado, interpretando-se este último como a invasão directa do esófago pela neoplasia pulmonar.

Três meses depois ocorreu novo agravamento clínico, com anorexia e disfagia, documentando-se radiologicamente nova progressão.

Na EDA verificou-se, para além dos 37 cm do esófago, lesão vegetante e infiltrante que se estendia até ao cárda condicionando estenose, havendo também infiltração do fundo gástrico que se estendia pela pequena curvatura; os aspectos endoscópicos eram compatíveis com neoplasia do cárda, com invasão esofágica e gástrica (Figura 8). Procedeu-se à colocação de prótese metálica auto-expansível. Cerca de um mês depois, o doente faleceu.

3.6. Caso Clínico VI

Doente do sexo masculino, 48 anos, motorista, fumador de 50 UMA, com antecedentes pessoais irrelevantes. Apresentava quadro clínico, com cerca de um mês de evolução, de disfagia para sólidos e subsequentemente para líquidos, perda ponderal de 9 Kg e tosse seca ocasional. Ao exame objectivo não evidenciava alterações.

Realizou EDA, que era normal. Efectuou TAC torácica que mostrou massa de 6 cm de diâmetro no LSD, com invasão do mediastino, volumosas adenopatias mediastínicas com compressão do

esôfago *versus* invasão do mesmo e micronódulos pulmonares contralaterais. A BF revelou carina alargada e hipomóvel, brônquio principal direito com mucosa edemaciada, hiperremiada, diminuição do calibre do brônquio lobar inferior (BLI) em 50 % por compressão extrínseca e infiltração da parede, que se prolongava distalmen-

te condicionando diminuição do brônquio lobar médio. O resultado anatomo-patológico das biopsias brônquicas foi compatível com carcinoma pulmonar não pequenas células (T4N2M1 – estadio IV).

Enquanto decorriam os exames acima referidos, agravou-se a disfagia e repetiu EDA, que

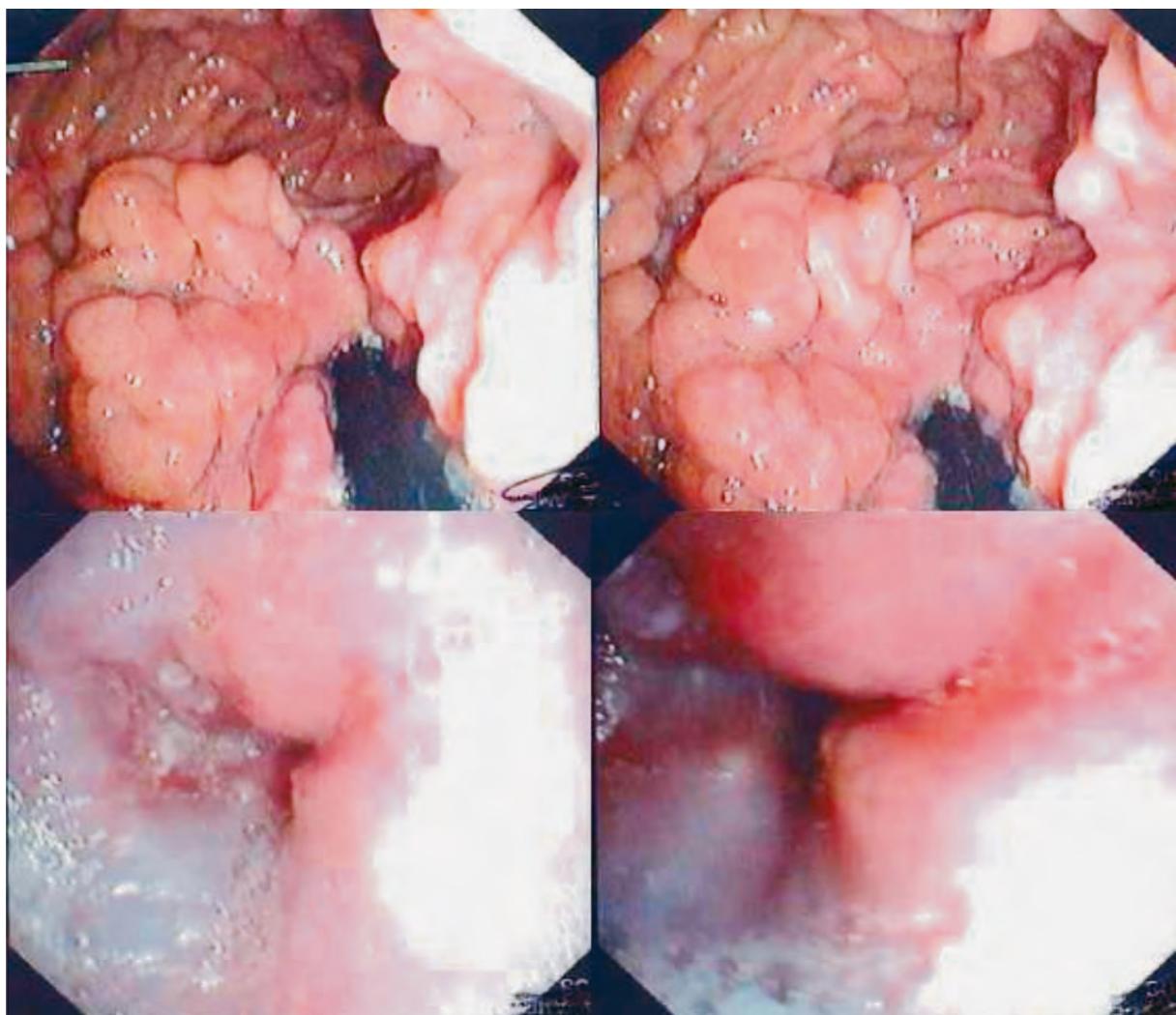


Figura 8. Endoscopia Digestiva Alta – Lesão esofágica vegetante e infiltrante que se estendia até ao cárdia, condicionando estenose do esôfago aos 40 cm (Caso Clínico V)

documentou compressão extrínseca do esófago a cerca de 33 cm (Figura 9), mas sem indicação para colocação de prótese pelo risco de migração, pelo que foi colocada sonda nasogástrica em internamento, para alimentação.

Foi submetido a RT paliativa dirigida ao esófago (30 Gy), com melhoria substancial, o que

possibilitou o reinício da alimentação por via oral e alguma recuperação ponderal.

Instituiu-se QT com carboplatina e gemcitabina (6 ciclos). Em TAC torácica de reavaliação documentou-se resposta parcial, com redução do volume da massa tumoral e do conglomerado de adenopatias infracarinais.

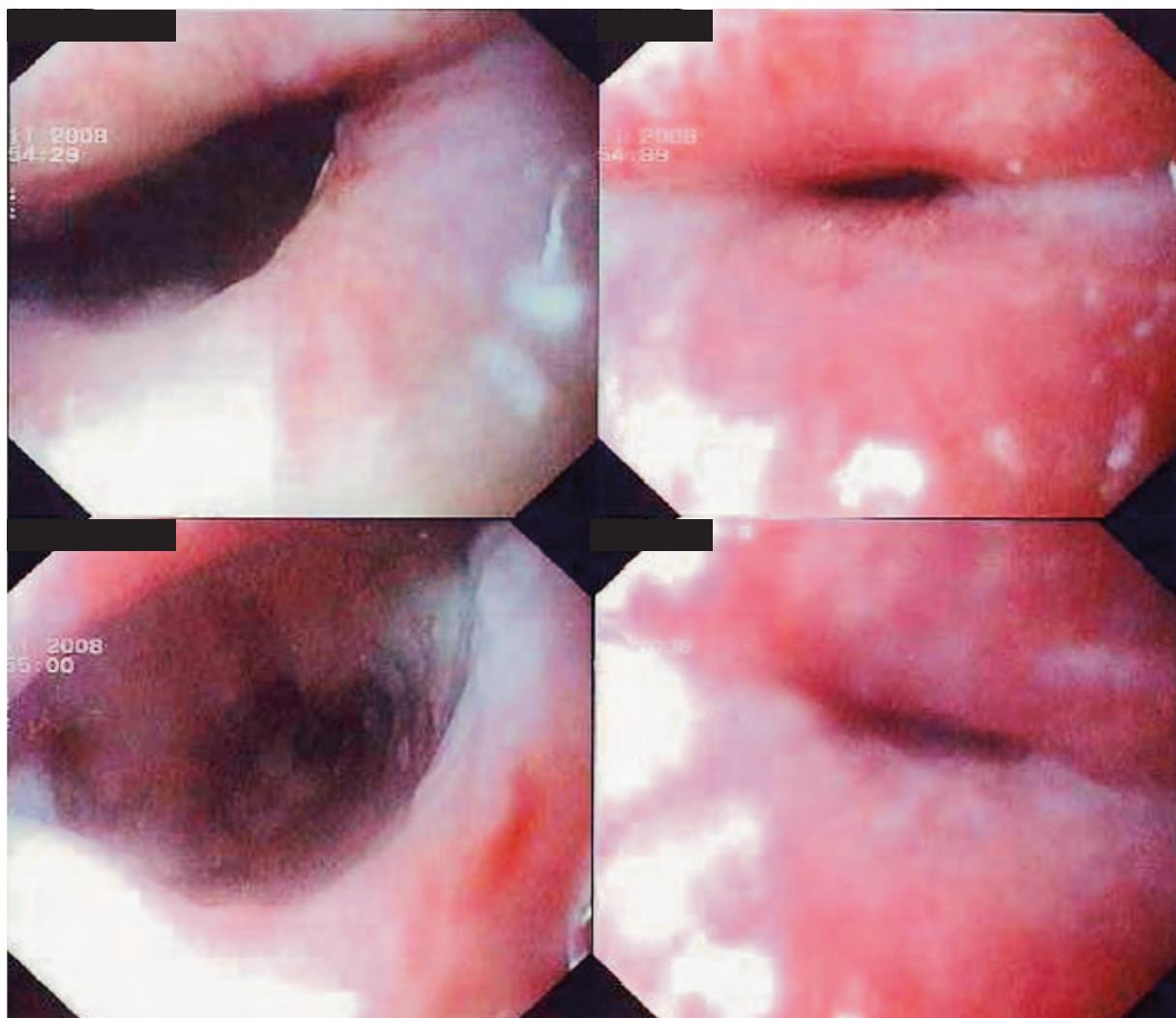


Figura 9. Endoscopia Digestiva Alta – Compressão extrínseca do esófago aos 33 cm

Um mês mais tarde verificou-se agravamento clínico com reaparecimento de disfagia ligeira e expectoração hemoptóica ocasional. A TAC torácica confirmou progressão da doença com aumento do volume da massa principal e maior atingimento hilar, bem como persistência dos micronódulos pulmonares. Decidiu-se iniciar terapêutica com docetaxel (6 ciclos) verificando-se melhoria da disfagia. A TAC torácica de reavaliação evidencia redução em 30 % da lesão principal e menor infiltração do mediastino, encontrando-se o doente actualmente bem, sem queixas relevantes.

4. CONCLUSÃO

No carcinoma do pulmão, em que o tempo de sobrevivência é geralmente curto, é importante a rápida palação dos sintomas.

A disfagia é um sintoma que, apesar de pouco frequente, tem repercussões negativas na qualidade de vida do doente. Assim, é fundamental o diagnóstico correcto do mecanismo implicado na disfagia de modo a permitir instituir o tratamento adequado o mais brevemente possível.

A disfagia no contexto de cancro do pulmão, requer uma abordagem terapêutica multidisciplinar, na perspectiva de resolução dos problemas clínicos, sociais, psicológicos, farmacológicos e nutricionais do doente. Destaca-se o papel fundamental da Gastroenterologia, através das técnicas endoscópicas, no diagnóstico e na palação da sintomatologia relacionada com a estenose esofágica, e a importância da Nutrição e Dietética na elaboração de planos alimentares adequados e na educação e ensino ao doente e à família dos cuidados a ter com o regime alimentar.

BIBLIOGRAFIA

1. Camidge DR. The causes of dysphagia in carcinoma of the lung. *J R Soc Med* 2001; 94: 567-572.
2. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74-108.
3. Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007; 18: 581-592.
4. Janssen-Herijnen ML, Coebergh JW. The change epidemiology of lung cancer in Europe. *Lung cancer* 2003; 41: 245-58.
5. Jemal A, Tiwari RC, Murray T, et al. Cancer statistics 2004. *CA Cancer J Clin* 2004; 54-8.
6. Bray F, Tycynski JE, Parkin DM. Going up or coming down? The changing phases of lung cancer epidemic from 1967 to 1999 in the 15 European Union Countries. *Eur J Cancer* 2004; 40-96.
7. Zannini G, Conti A. La disfagia nel cancro del polmone. *Riforma Med* 1962; 76: 708.
8. Fleischner F G. The esophagus and mediastinal lymphadenopathy in bronchial carcinoma. *Radiology* 1952; 58: 48.
9. Makker HK, Chisholm R, Rate AJ, Bancewicz J, Bernstein A. Dysphagia due to secondary achalasia as an early manifestation of squamous cell carcinoma. *Postgrad Med J* 1995; 71: 505-6.
10. Goldin NR, Burns TW, Ferrante WA. Secondary achalasia: association with adenocarcinoma of the lung and reversal with radiation therapy. *Am J Gastroenterol* 1983; 78: 203-5.
11. Dougenis D, Morrit GN, Vagianos C, Farr S, Hedley-Brown A. Motility disorders of the esophagus before and after pneumonectomy of the lung carcinoma. *Eur Surg Res* 1996; 28: 461-5.
12. Fielding JC, Badenoch J, Millward-Sadler GH. Dysphagia, vomiting and obdurate constipation as a metabolic manifestation of malignancy. *J Ir Med Assoc* 1973; 66: 384-5.
13. Chu G, Wilson PC, Carter CB, Lennon VA, Roberts-Thompson IC. Intestinal pseudoobstruction, type I antineuronal nuclear antibodies and small cell carcinoma of the lung. *J Gastroenterol Hepatol* 1993; 8: 604-6.
14. Counsell CE, Collie DA, Grant R. Incidence of intracranial tumours in the Lothian region of Scotland, 1989-90. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61: 143-50.

15. Patten J. The brain stem. In: Patten J, ed. *Neurological Differential Diagnosis*, 2nd ed. London: Springer-Verlag, 1996: 166.
16. Castrodeza A, Torrego-Garcia JC, Puertas-Alvarez JL, Mendo-Gonzalez. Pontine Metastases as a cause of dysphagia in lung carcinoma. *Clin Transl Oncol* 2005; 7: 572-4.
17. Creaven PJ, Perez R, Pendyala L, et al. Unusual central nervous system toxicity in a phase I study of N-1, N-11-diethylnorpsormine in patients with advanced malignancy. *Invest New Drugs* 1997; 15: 227-34.
18. Joffe N. Symptomatic gastrointestinal metastases secondary to bronchogenic carcinoma. *Clin Radiol* 1978; 29: 217-25.
19. Antler AS, Ongh Y, Pitchumoni CS, Davidian M, Thelmo W. Gastrointestinal metastases from malignant tumours of the lung. *Cancer* 1982; 49: 170-2.
20. Kim RY, Perry SR, Levy DS. Metastatic carcinoma to the tongue. *Cancer* 1979; 43: 386-9.
21. Higgins PM. Pyloric obstruction due to a metastatic deposit from carcinoma of the bronchus. *Can J Surg* 1962; 5: 438-41.
22. Rowell NR, Goodfield MJD. Dermatomyositis. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM, eds. *Textbook of Dermatology*, Vol. 3, 6th ed. Oxford: Blackwell Science, 1998: 2555-65.
23. Wilcox CM, Karowe MW. Esophageal infections: etiology, diagnosis and management. *Gastroenterologist* 1994; 2: 188-206.
24. Redding SW, Zellars RC, Kirkpatrick WE, et al. Epidemiology of oropharyngeal candida colonization and infection in patients receiving radiation for head and neck cancer. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 3896-900.
25. Barnes BE. Dermatomyositis and malignancy. *Ann Intern Med* 1976; 84: 68-76.
26. Romans B, Cohen S. A rheumatologist's view of polymyositis/dermatomyositis: extracutaneous and extramuscular involvement and overlap syndromes. *Clin Dermatol* 1988; 6: 15-22.
27. Tomkin GH. Systemic sclerosis associated with carcinoma of the lung. *Br J Dermatol* 1969; 81: 213-16.
28. Deron P. Dysphagia with systemic diseases. *Acta Oto-Rhino-Laryngol Belg* 1994; 48: 191-200.
29. Zhang MA, Trillis CM. Late development of esophageal stricture following radiation and chemotherapy for small cell carcinoma of the lung: a case report. *Cases J* 2008; 1: 169.
30. Kaasa S, Mastekaasa A, Thorud E: Toxicity, physical function and everyday activity reported by patients with inoperable non-small cell lung cancer in a randomized trial (chemotherapy versus radiotherapy). *Acta Oncol* 1998; 27: 343-49.
31. Horwich A, Lokich JJ, Bloomer WD. Doxorubicin, radiotherapy and oesophageal stricture. *Lancet* 1975; ii: 80-3.
32. Rajni Amin. Dysphagia in lung cancer. *J R Soc Med* 2002; 9(1): 55-56.
33. Shauamgshoti S. Primary carcinomas of esophagus and bronchus with presentation simulating primary carcinoma of thyroid gland. *J Med Assoc Thai* 1982; 65: 68-74.



O adulto jovem com neoplasia do pulmão metastizada – a propósito de um caso clínico

Ana Figueiredo, Fernando Barata

amrfigueiredo@gmail.com

Serviço de Pneumologia (Director: Dr. Fernando Barata). Centro Hospitalar de Coimbra, EPE. Coimbra

Mulher de 45 anos, professora, fumadora activa de 37 UMA, sem antecedentes patológicos ou familiares relevantes, medicada unicamente com anticoncepcional oral.

Desde o início do ano de 2008 referia queixas de cansaço fácil, que não valorizava por atribuir a excesso de trabalho. Pressionada pelos amigos e família recorreu, em finais de Janeiro, ao Médico Assistente.

Não havia história de outras queixas associadas ao cansaço fácil e o exame objectivo era normal. Como exames complementares de diagnóstico, efectuou um hemograma e bioquímica com ionograma, função hepática e renal que eram normais. A radiografia do tórax (Figura 1) revelou uma opacidade hilar esquerda.

Para esclarecimento desta opacidade efectuou TC Torácica (Figura 2), que confirmou a presença duma massa hilar esquerda, sem plano de clivagem com a aorta descendente, e revelou também adenopatias hilares homolaterais e subcarinais, e múltiplos nódulos pulmonares no lobo inferior esquerdo.



Figura 1. Radiografia inicial

A broncofibroscopia, que efectuou seguidamente, mostrou sinais indirectos de tumor no brônquio lobar superior esquerdo. A biopsia brônquica identificou um adenocarcinoma pulmonar.

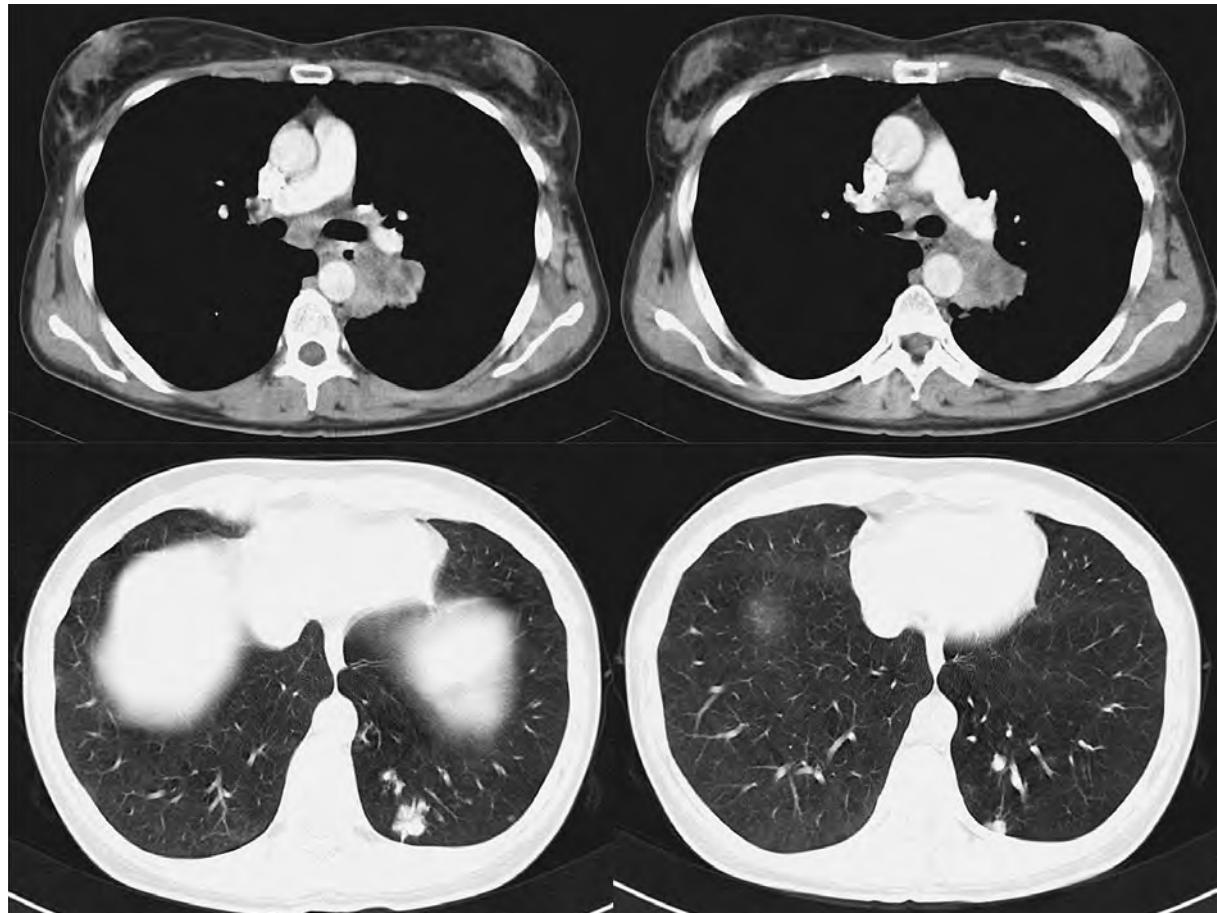


Figura 2. TC torácica inicial

Para estadiamento anatómico, efectuou TC abdominal e craniana, que não revelaram lesões secundárias.

Estamos face a um adenocarcinoma pulmonar em estádio IV (T4N2M1), numa mulher jovem, fumadora, sem co-morbiidades, *Performance Status (PS)1*.

Decidimos iniciar Quimioterapia (QT) com um esquema de Cisplatina (75 mg/m^2 , iv, dia 1) e Gemcitabina (1250 mg/m^2 , iv, dias 1 e 8), ciclos de 21/21 dias. Foram só efectuados dois ciclos,

devido a toxicidade hematológica elevada – neutropenia grau 2 e 3, anemia grau 2 e 3, trombocitopenia grau 2, com necessidade de utilização de G-CSF, eritropoetina, transfusão de concentrado de glóbulos e adiamentos.

Após estes 2 ciclos, (TC de 21/06/2008 – Figura 3) houve uma Resposta Parcial – diminuição da massa hilar, diminuição acentuada das lesões nodulares no lobo inferior esquerdo e de todas as adenopatias.

O adulto jovem com neoplasia do pulmão metastizada

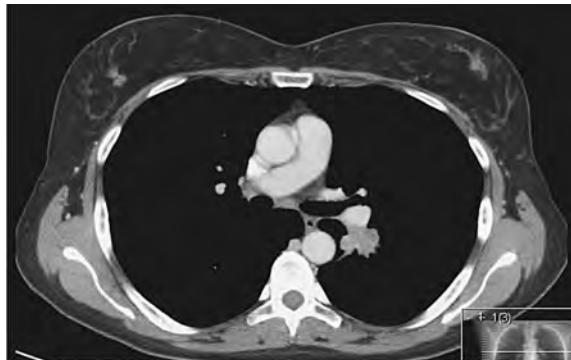


Figura 3. TC torácica apó 2 ciclos de QT – Resposta Parcial

Face a esta Resposta Parcial após 2 ciclos, mas à custa de uma elevada toxicidade hematológica, que decisão tomar?

- Insistir no esquema de quimioterapia em curso, uma vez que obtivemos resposta objectiva, fazendo profilaxia com G-CSF e eritropoetina?
- Parar a Quimioterapia devido à toxicidade, manter em vigilância e iniciar QT de 2.ª linha com Pemetrexedo aquando da progressão?
- Parar a QT devido à toxicidade, manter em vigilância e iniciar tratamento de 2.ª linha com Erlotinib aquando da progressão, apesar de não ter sido feito o estudo das mutações do EGFR e de ser uma fumadora?
- Suspender o esquema terapêutico inicial, e iniciar imediatamente Pemetrexedo ou Erlotinib (terapêutica sequencial)?

Antes de tomarmos qualquer decisão, e para avaliação da actividade da doença (re-estadiamento), realizou-se uma PET, que revelou não só uma intensa avidez para FDG pela lesão hilar esquerda, pelas lesões pulmonares homolaterais (Figura 4) e ganglionar paratraqueal à direita, mas também por um pequeno foco na mama direita (Figura 5).

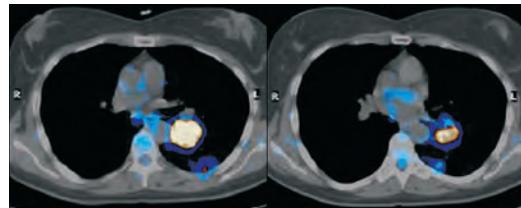


Figura 4. PET-TC – lesões pulmonares

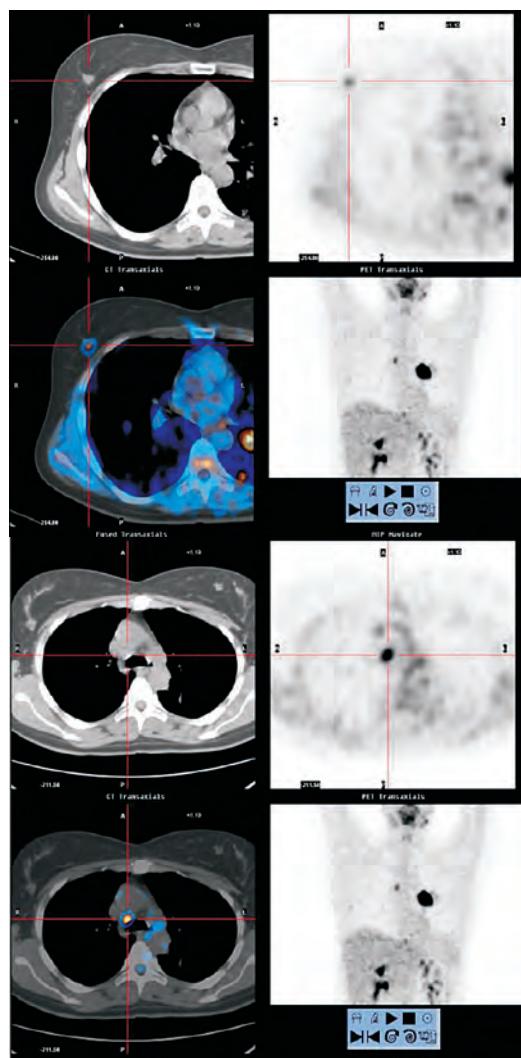


Figura 5. PET-TC – nódulo da mama direita e adenopatia paratraqueal direita

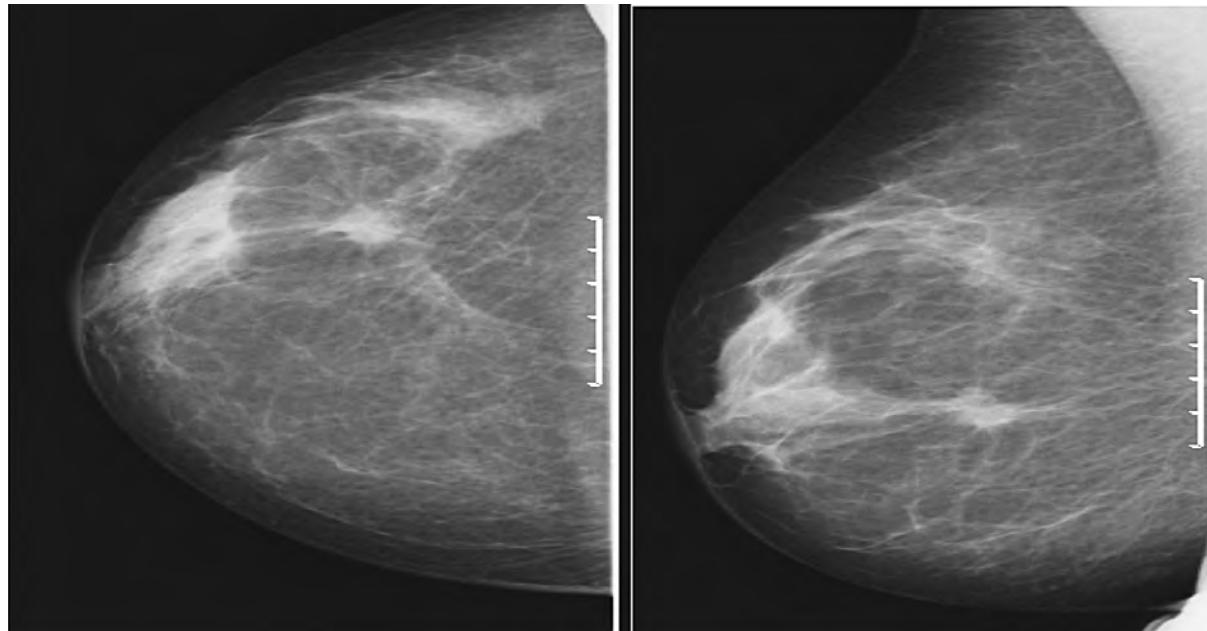


Figura 6. Mamografia direita

A doente foi avaliada em Consulta de Ginecologia, fez mamografia (Figura 6) e posteriormente biopsia da lesão que revelou um carcinoma ductal da mama. Efectuou-se exérese do nódulo de 11 mm. O exame da peça cirúrgica confirmou o diagnóstico e excluiu a presença de metástases ganglionares. Foi decidido que não seria necessária qualquer terapêutica adjuvante.

Entretanto, no final de Julho, foi efectuada reavaliação do tumor pulmonar com TC, (Figura 7) que revelou progressão local da doença.

Numa doente com adenocarcinoma do pulmão, toxicidade hematológica elevada durante Quimioterapia de 1.^a linha, e uma segunda neoplasia entretanto tratada cirurgicamente, decidimos iniciar Erlotinib 150 mg *PO id* em Agosto de 2008. Como efeito secundário, há a referir rash grau 2. Os exames de reavaliação mostraram estabilidade da doença.

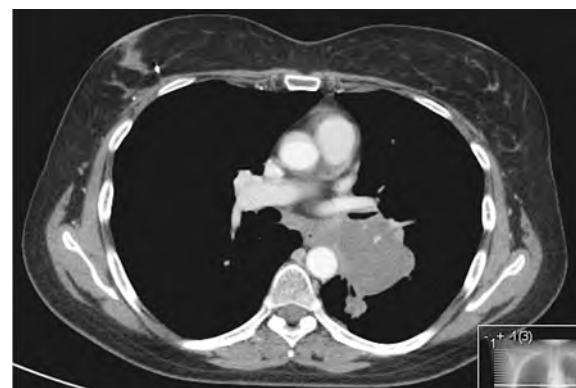


Figura 7. Progressão local

Em Outubro de 2008, a doente iniciou queixas de cefaleias e desequilíbrio, pelo que efectuou TC crânio-encefálica (Figura 8) que revelou múltiplas lesões cerebrais e cerebelosas.

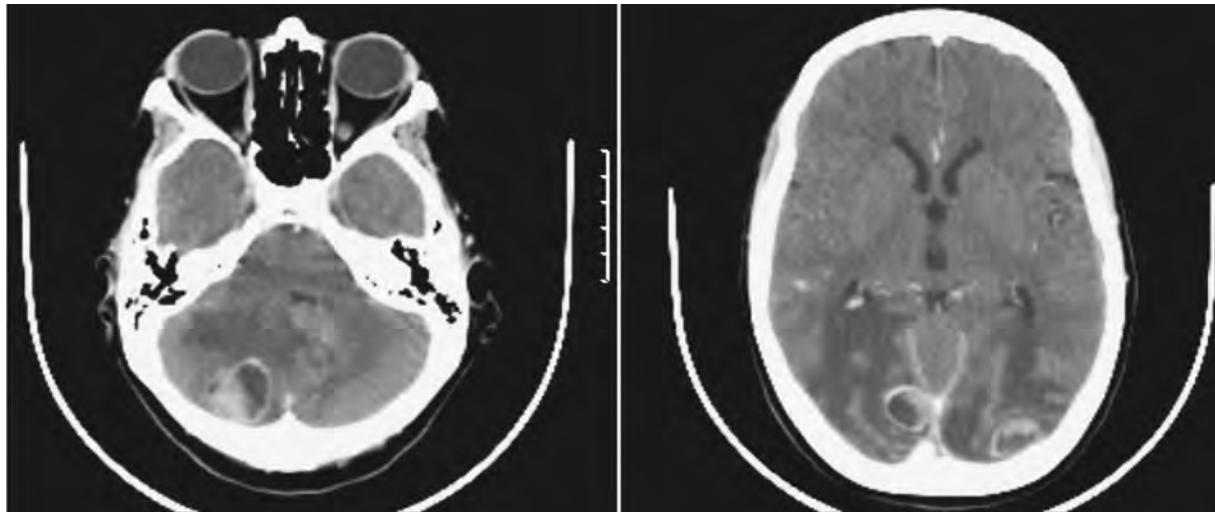


Figura 8. TC crânio-encefálica com metástases

Parou Erlotinib e foi proposta radioterapia holocefálica paliativa que efectuou ainda em Outubro de 2008, com controlo sintomático.

Na TC torácica de reavaliação mantinha-se a estabilidade.

Colocou-se-nos novamente a questão: o que fazer?

- Melhor terapêutica de suporte?
- Aguardar por nova progressão da doença e iniciar então QT de 3.^a linha? Com que fármaco?
- Apesar de todo o percurso da doente, não esperar pela progressão (radiológica e muito provavelmente clínica) e iniciar já novo tratamento?

Optámos pela última hipótese e iniciámos, em Dezembro de 2008, QT de 3.^a linha com Pemetrexedo (500 mg/m², iv, dia 1, ciclos de 21/21 dias).

Pouco tempo depois, iniciou dores ósseas, pelo que realizou cintígrama osteo-articular (Fi-

gura 9) que revelou foco de actividade acentuada em D7, área de hiperfixação ao nível do terço proximal do fémur esquerdo e ainda na porção caudal da articulação sacro-ilíaca esquerda.

Ocorreu entretanto fractura patológica do fémur esquerdo com necessidade de intervenção cirúrgica. Após este procedimento, e por manutenção das



Figura 9. Cintígrama ósseo

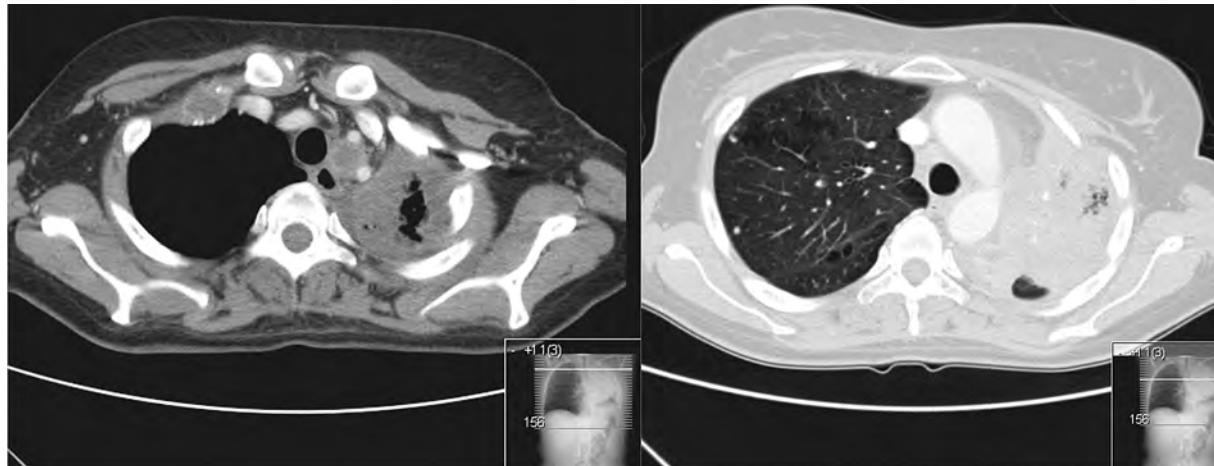


Figura 10. TC torácica – progressão após 3.^a linha de QT

queixas algícas na coluna dorsal foi proposta radio-terapia paliativa, que efectuou em Junho de 2009.

Durante este período de tempo, por manter a resposta ao nível torácico, manteve a terapêutica com Pemetrexedo sem toxicidade significativa, a que se associou ácido zoledrónico (4 mg, iv, dia 1, ciclos de 21/21 dias) após o diagnóstico de metastização óssea.

TC torácica (Figura 10) e craniana de controlo em finais de Julho de 2009 revelou progressão da doença, acompanhada também de progressão cerebral.

Passámos a terapêutica de suporte. A doente faleceu em Agosto de 2009.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Doente do sexo feminino, fumadora, sem co-morbilidades. Diagnóstico de adenocarcino-

ma do pulmão em estádio IV. Primeira linha de Quimioterapia com toxicidade hematológica elevada. Aparecimento de uma segunda neoplasia, progressão local e à distância (cérebro e osso) do tumor pulmonar. Efectuadas 3 linhas de Quimioterapia, cirurgia da segunda neoplasia, radioterapia paliativa holocraniana e óssea. Sobrevivência: 18 meses.

Em doentes jovens e/ou com bom estado geral, a nossa prática clínica, sustentada pelos múltiplos ensaios clínicos em curso, parece confirmar a propriedade das terapêuticas sequenciais ou de manutenção, no sentido de aumentarem o tempo para a progressão, possibilitando assim uma melhor qualidade de vida.

Estamos numa época de viragem, com avanços (e hipóteses e dúvidas) constantes, que nos abrem novas perspectivas mas também nos criam dilemas...

Neoplasia do Timo – a propósito de um caso clínico

Bruno Santos¹, Susana Carreira², Filomena Medeiros³, Agostinho Costa⁴

brunner7@portugalmail.pt

¹ Interno do Internato Complementar de Pneumologia do Hospital Distrital de Faro (Estágio de Oncologia Pneumológica na Unidade de Oncologia Pneumológica do Hospital Pulido Valente).

² Interna do Internato Complementar de Pneumologia, ³ Assistente Hospitalar de Anatomia Patológica, ⁴ Assistente Hospitalar Graduado de Pneumologia. Hospital Pulido Valente. Centro Hospitalar Lisboa Norte, EPE.

G.G., sexo masculino, 54 anos, ex-fumador (10 UMA), jardineiro, residente em Faro, com antecedentes pessoais irrelevantes.

Internado no Hospital Distrital de Faro por quadro clínico, com três meses de evolução, caracterizado por astenia, anorexia e emagrecimento não quantificado, tumefacção supraclavicular esquerda, disfonia e disfagia para líquidos. Exame objectivo marcado sobretudo pelo emagrecimento acentuado, pelo mau estado geral (*Performance status ECOG: 2*) e pela volumosa massa supraclavicular esquerda, indolor, homogénea e aderente aos planos profundos; palpavam-se ainda múltiplas adenopatias periféricas – inframandibulares bilaterais, axilar esquerda e inguinais bilaterais – e hepatomegalia ligeira.

A radiografia do tórax PA (Figura 1) apresentava extensa hipotransparência esquerda fazendo sinal da silhueta com o mediastino, ocupando a quase totalidade do hemitórax (poupando apenas a sua porção mais externa), empurrando contralateralmente a traqueia, e elevando a hemicúpula diafragmática do mesmo lado.



Figura 1. Radiografia inicial

Do ponto de vista analítico, apresentava: anemia (Hb 10,6 mg/dL) normocítica e normocrómica; leucocitose ($11,6 \times 10^9/L$) com neutrofilia (N – 81 %); plaquetas $254 \times 10^9/L$; creatinina 1,1 mg/dL; função hepática dentro da normalidade; VS 98 mm, PCR 38 mg/dL; $\beta2$ microglobulina normal e serologias VIH 1 e 2 negativas.

Realizou TC do tórax (Figura 2) que revelou massa mediastínica anterior 13,8 x 13 cm, com maior eixo longitudinal de 17,6 cm, heterogénea, com áreas de necrose, empurrando a traqueia para a direita e comprimindo a artéria pulmonar e o brônquio principal à esquerda, com redução

de volume do pulmão esquerdo e subida diafragmática ipsilateral. No entanto, dada a extensão da lesão, não fica totalmente esclarecida a sua origem (pulmonar ou mediastínica).

Inicialmente, foi realizada fibrolaringoscopia, que revelou parésia bilateral das cordas vocais,

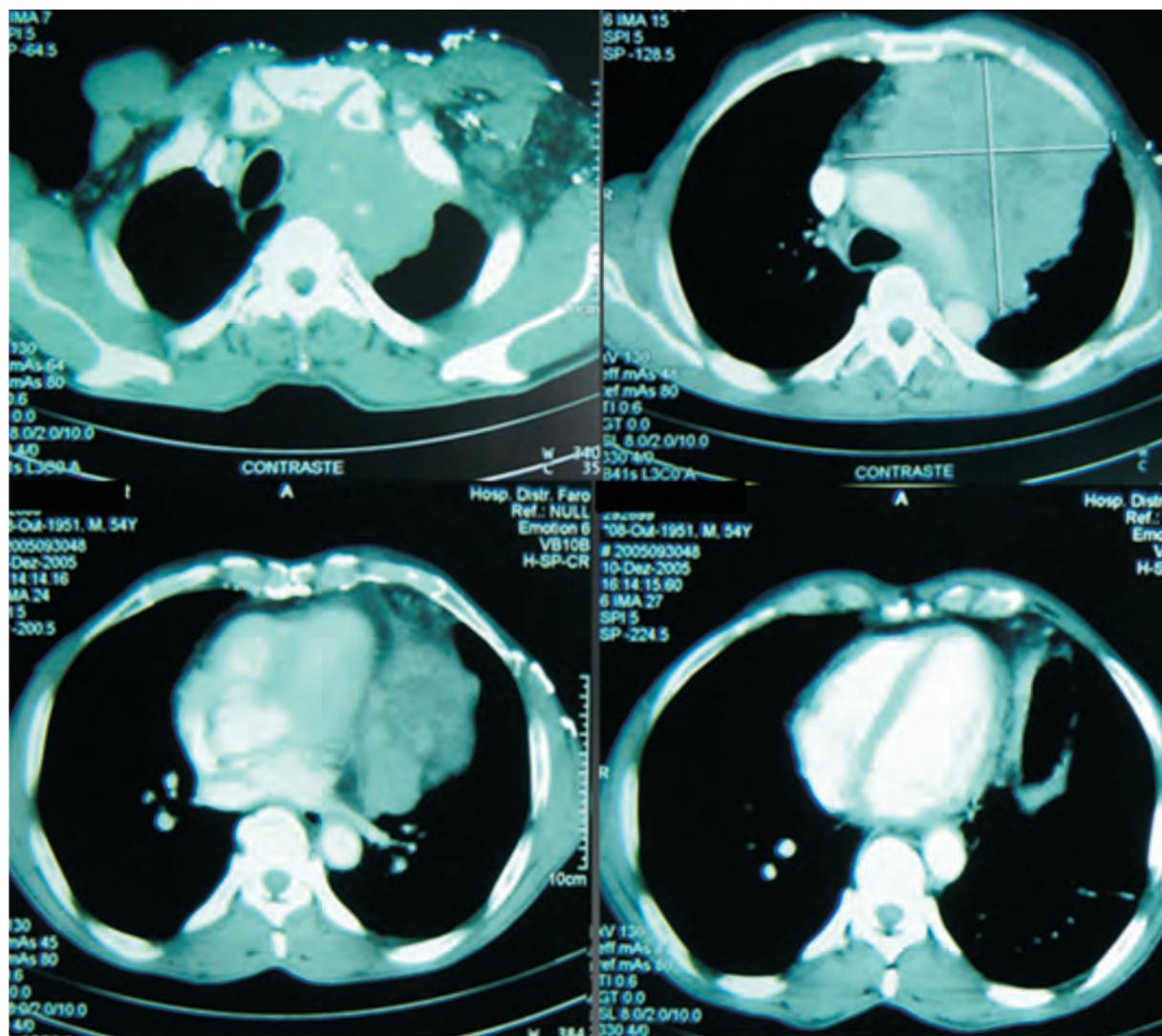


Figura 2. TC inicial

e endoscopia digestiva alta que identificou oclusão esofágica, por compressão extrínseca, aos 30 cm da arcada dentária. Foi efectuada também biopsia da massa supraclavicular, cujo estudo anatomo-patológico mostrou infiltração por uma neoplasia epitelial, constituída por células pequenas redondas e azuis, sem diferenciação neuro-endócrina.

O doente foi então referenciado à Consulta de Cirurgia Torácica do Hospital Pulido Valente, onde foi proposto o internamento na Unidade de Oncologia Pneumológica, para prosseguir esclarecimento diagnóstico e tratamento de suporte.

Repetiu endoscopia digestiva, por referir queixas de disfagia para sólidos e líquidos, apresentando um resultado sobreponível ao da anteriormente realizada.

Realizou broncofibroscopia que revelou redução do calibre do brônquio principal esquerdo (BPE) por compressão extrínseca, impossibilitando visualização da árvore brônquica a jusante.

Foi realizada biopsia transtorácica guiada por TC (BTT “Tru-cut”), onde foi identificada uma neoplasia constituída por células arredondadas, com núcleos ovais e cromatina fina com um ou mais nucléolos visíveis e citoplasma eosinófilo de limites indistintos com elevada actividade mitótica (14 mitoses por 10 campos de grande ampliação). Estas células dispõem-se em ninhos delimitados por septos espessos, e encontram-se permeadas por abundantes linfócitos pequenos.

O estudo imunohistoquímico demonstrou a natureza epitelial destas células (AE1 AE3+), todavia a marcação com a citoqueratina 7 (CK 7), com o Thyroid Transcription factor 1 (TTF1) e o Carcinoembryonic Antigen (CEA), foram negativas, afastando o diagnóstico de neoplasia pulmonar. Por outro lado, a população linfocitária co-existente demonstrou ter fenótipo T (CD3+;

CD 20-), observando-se muitos linfócitos CD99 +, sugerindo a sua origem timica.

Perante a arquitetura septada, a natureza epitelial das células neoplásicas e a presença concomitante de timócitos foi feito o diagnóstico anatomo-patológico de neoplasia timica, provável Timoma. A escassez da amostra não permitiu a realização de outros marcadores como o EMA (Epithelial Membrane Antigen) e o CD5 que teriam ajudado a sua subclassificação ou avaliar melhor a sua morfologia.

Verificou-se agravamento das queixas de disfagia, aparecimento de dispneia de esforço e dor na região supraclavicular esquerda e observou-se circulação venosa colateral na região superior do hemitórax esquerdo.

Apresentou também anemia hipocrómica microcítica, que foi corrigida com ferro e eritropoetina.

Foi realizada radioterapia paliativa sobre o esofágo e o conglomerado adenopático (dose total 36 Gy em 20 fracções), com ligeira melhoria clínica.

Por novo agravamento da disfagia, repetiu a endoscopia digestiva alta que revelou candidíase esofágica, que foi tratada com itraconazol, com melhoria sintomática.

Repetiu TC torácico que mostrou franca progressão da doença, com aumento de volume da massa do mediastino anterior, envolvendo o arco aórtico e comprimindo o tronco venoso braquiocefálico; identificou-se um nódulo parenquimatoso contralateral e uma massa hipodensa hepática do segmento IV com 9 cm (Figura 4), bem como adenopatias retrocrurais e abdominais“.

O doente manteve seguimento em Consulta Externa apenas com tratamento de suporte, e apresentou evolução clínica desfavorável, com falecimento em casa cerca de 12 meses após o início das queixas.

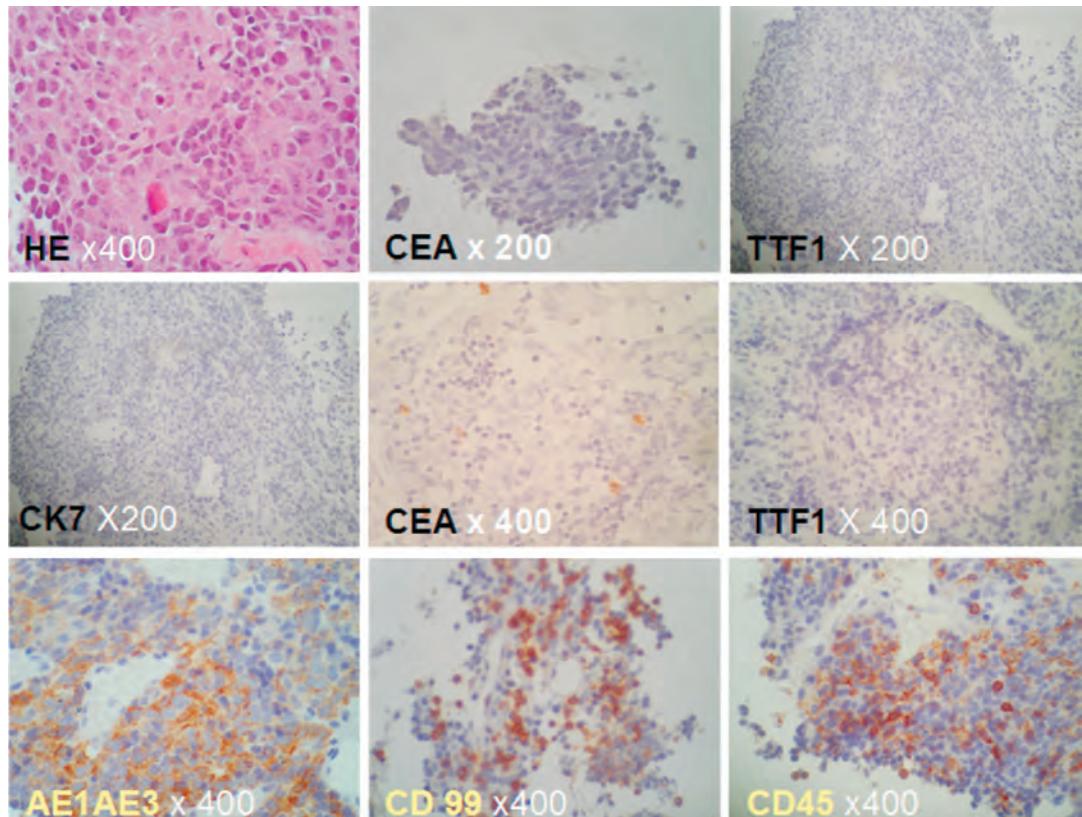


Figura 3. Exame anatomopatológico de BTT

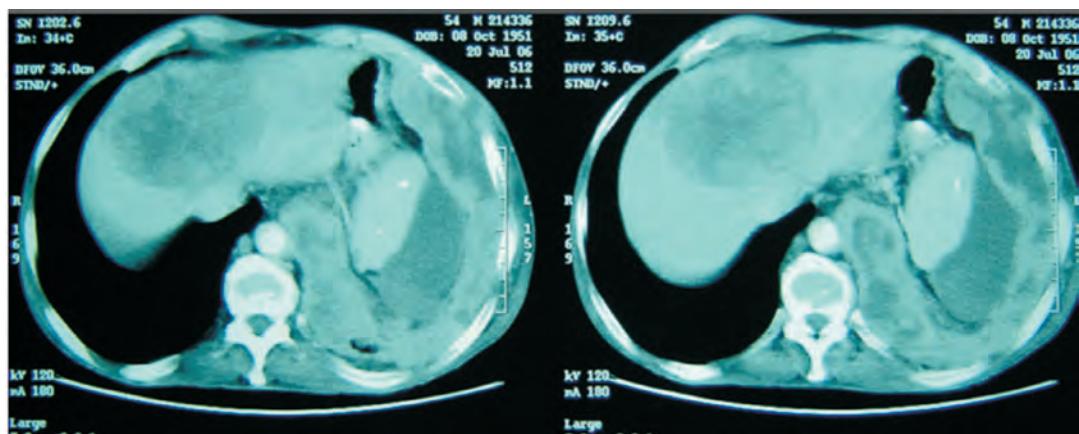


Figura 4. TC com volumosa massa hepática

A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO

Por Tumores do Mediastino, designam-se as lesões ocupando espaço, de natureza neoplásica ou não, localizadas no mediastino. Excluem-se, desta definição, as neoplasias do coração e pericárdio, esófago, traqueia e brônquios, as lesões dos grandes vasos, os tumores de órgãos vizinhos que invadem o mediastino, as lesões metastáticas e as formações herniárias e lesões subdiafragmáticas com extensão ao mediastino.

No mediastino anterior, como neste caso, os tumores mais frequentes são os timomas, os quistos tímicos, os tumores germinativos, as lesões da tireoide, os adenomas da paratireoide, os linfomas malignos, os paragangliomas, os linfangiomas, os hemangiomas e os lipomas.

Os tumores do timo estão entre as mais raras neoplasias que afectam o ser humano, compreendendo menos de 1 % de todos os cancros observados na população adulta, com uma incidência de 1 a 5 por milhão.

Os timomas são neoplasias das células epiteliais do timo e são a neoplasia mais frequentemente afecta o timo no adulto.

Clinicamente podem ser achados radiológicos incidentais. Cerca de um terço dos doentes têm sintomas relacionados com compressão ou invasão de estruturas adjacentes – dor, dispneia, síndrome da veia cava superior, entre outros. Podem também ocasionar uma variedade de doenças auto-imunes, síndromes paratímidicas, algumas das quais são mais frequentes em determinados tipos de timomas. Destas, a mais frequente é a miastenia gravis, mas outras doen-

ças neuromusculares, hematológicas, dermatológicas, endócrinas, renais, hepáticas e sistémicas também estão descritas.

Do ponto de vista imagiológico, apresentam-se como uma massa arredondada/lobulada, localizada no mediastino anterior geralmente lateralizada em relação à linha média.

A classificação histológica dos timomas tem evoluído de uma classificação descritiva ou morfológica (consoante o predomínio celular observado) para uma classificação histogenética / funcional de acordo com o comportamento de células epiteliais em proliferação (cortical ou medular) ou para uma classificação baseada no seu comportamento biológico, relacionando a morfologia com o prognóstico, estabelecendo-se um *continuum* entre as lesões de comportamento benigno e as lesões de comportamento maligno. Em 1999, a OMS propôs uma classificação paralela com letras (A e B) e números (1, 2, 3) que reúne as anteriores e que tem demonstrado boa reproduzibilidade e boa correlação morfológica e clínica. Assim, no extremo de pior prognóstico desta classificação, temos os Timomas tipo B3 (OMS) que correspondem a carcinomas tímicos bem diferenciados, muito provavelmente o diagnóstico definitivo deste caso.

REFERÊNCIAS

- Pathology and Genetics of Tumours of the lung, pleura, thymus and heart – OMS 2004.
Atlas of Tumour Pathology – Tumours of the Mediastinum – Shimosato e Mukai (AFIP 1997).



Actividades do GECP

Destaques

Reunião do Outono do GECP
27 e 28 de Novembro de 2009

**4.º Congresso Português
do Cancro do Pulmão**
14, 15 e 16 de Outubro de 2010



Grupo de Estudos do Cancro do Pulmão – Acta da Assembleia Geral

No dia vinte e três de Maio do ano de dois mil e nove, pelas 15 horas, reuniu no Westin Hotel em Torres Vedras, a Assembleia Geral Ordinária do Grupo de Estudos do Cancro do Pulmão, em cumprimento da Convocatória distribuída a todos os associados de acordo com as disposições legais e estatutárias em vigor, com a seguinte Ordem de Trabalhos:

- 1 – Informações
- 2 – Ensaios Clínicos (Actuais e futuros)
- 3 – Revista e Site do GECP
- 4 – Actividades do GECP no triénio
- 5 – Apresentação e Aprovação do Relatório e Contas do exercício do ano de 2008
- 6 – Eleição dos corpos sociais para o próximo triénio.

A Presidente da Mesa da Assembleia Geral, Dra. Encarnaçao Teixeira, deu início à sessão em segunda convocatória (meia hora depois), com a presença de 26 associados, distribuindo uma proposta de Lista dos Corpos Sociais, apresentada à Mesa pela Direcção do GECP, para ser submetida à aprovação no ponto seis da Ordem de Trabalhos e comunicou que a Mesa aceitaria a apresentação de outras propostas de Lista.

Entrando-se no primeiro ponto da Ordem de Trabalhos, o Dr. Fernando Barata prestou informações sobre:

- a) A Rede de Referenciação Oncológica e Coordenação Nacional para as Doenças Oncológicas;
- b) O Plano Oncológico Nacional;
- c) O ETOP (European Thoracic Platform);
- d) A IV Exposição de Pintura Esperança de Vida da iniciativa da Casa Real Portuguesa e da Merck comunicando que, este ano, os patronos da Exposição decidiram que o resultado da venda dos quadros expostos reverteria a favor do GECP.

No segundo ponto da Ordem dos Trabalhos, o Dr. Barata noticiou que o ‘**Estudo Coimbra**’ encerrou, que será submetido a publicação na ASCO e que a versão final será apresentada no Congresso Mundial LUNG CANCER como Poster para discussão. Comunicou que o final do ‘**Estudo Lisboa**’ será em Dezembro de 2009. Deu a conhecer um novo Estudo, o ‘**Estudo Gaia**’ – trata-se de um estudo Caso-Controlo em doentes que iniciam quimioterapia de 2.^a linha, contando com 34 casos e 68 controlos. Finalmente, falou sobre o ‘**Estudo Évora**’ que pretende saber que Quimioterapia se faz quando o doente já fez Erlotinib em 2.^a linha, com 50 casos retrospectivos e 100 casos prospectivos.

Entrando-se no Ponto Três da Ordem de Trabalhos, o Prof. Hespanhol falou das bolsas de estudo do GECP que estão dependentes das

Actividades do GECP

verbas disponíveis e lamentou não ter conseguido cumprir com o projecto do Site apresentando então o Dr. Filipe Sansonnetty como o actual responsável pela sua revitalização.

De seguida, entrando no Ponto Quatro da Ordem de Trabalhos, a Dra. Bárbara Parente falou do triénio passado no sentido de se congratular com o esforço de todos, recordou o sucesso do 2.º Congresso Português do Cancro do Pulmão que teve lugar em Sta. Eulália, confirmou a intenção de se manter o plano de Reuniões do GECP, anunciando desde já que a do Outono será a 31 de Outubro de 2009 e que o 3.º Congresso será a 7, 8 e 9 de Outubro de 2010 na região Sul em local a determinar.

Informou ainda que a Direcção porá à consideração a atribuição de uma Medalha de Mérito a um colega que se tenha salientado na área da oncologia pulmonar.

Entrando no Ponto Quinto da Ordem de Trabalhos, tomou a palavra a Dra. Cármen, Tesoureira da Direcção, que apresentou o Relatório e Contas com discriminação de todas as receitas e despesas tendo o Prof. Queiroga questionado a ausência das cotizações dos sócios ao que foi respondido que a empresa Skyros, que procede à cobrança, não pôde estar presente nas duas últimas reuniões do Grupo mas na próxima será actualizado o pagamento mesmo que irrisório.

A Dra. Bárbara sugeriu que a Skyros informasse, por carta, cada um dos associados das suas dívidas.

Por fim, o Dr. Agostinho, na qualidade de Presidente do Conselho Fiscal afirmou que o Grupo está financeiramente de boa saúde o que lhe permite não depender das dádivas da indústria para as suas reuniões.

A Dra. Ana Figueiredo estranhou o facto de constarem apenas dois Laboratórios a fazer do-

nativos o que de imediato foi explicado lembrando que os outros contributos estão incluídos nos patrocínios do Congresso bianual. Após estes e outros esclarecimentos, a Presidente da Mesa submeteu à Assembleia a votação do Relatório e Contas do Exercício de 2008 que o aprovou por unanimidade.

Passando ao sexto ponto da Ordem de Trabalhos, foi colocada à discussão a proposta apresentada pela Direcção para a eleição dos corpos sociais. Após apreciação, a proposta foi submetida à votação e aprovada por unanimidade, passando os Órgãos Sociais do GECP, para o próximo triénio 2009-2011, a ter a seguinte composição:

Mesa da Assembleia Geral

Presidente: Dra. Encarnação Teixeira

Vice-Presidente: Dra. Alice Pêgo

Secretária: Dra. Ana Fernandes

Direcção

Presidente: Dr. Fernando Barata

Secretária: Dra. Bárbara Parente

Tesoureira: Dra. Cármen Calçada

Vogal: Dr. António Araújo

Vogal: Prof. Dr. Venceslau Hespanhol

Conselho Fiscal

Presidente: Dr. João Cunha

Vogal: Dr. José Duarte

Vogal: Dra. Teresa Cardoso

Como nada mais houvesse a tratar, a Presidente da Mesa deu por encerrada a sessão, da qual foi lavrada a presente Acta que depois de lida e aprovada vai ser assinada pelos membros da Mesa desta Assembleia.

Reunião de Outono

Penafiel, Penafiel Park Hotel
27 e 28 de Novembro de 2009

PROGRAMA

Dia 27 de Novembro de 2009

20h00
Jantar de Recepção

Dia 28 de Novembro de 2009

09h00
Apresentação e Discussão das Guidelines do GECP

11h00
Café

13h00
Almoço de Trabalho

15h00
Fim dos Trabalhos



CRITÉRIOS DE PUBLICAÇÃO DA REVISTA DO GRUPO DE ESTUDOS DO CANCRO DO PULMÃO

A Revista do GECP considera para publicação trabalhos (artigos originais, de revisão, de actualização, casos clínicos, cartas ao editor, resumos críticos a livros, etc.) relacionados directa ou indirectamente com tumores torácicos. As opiniões expressas são da exclusiva responsabilidade dos autores. Os artigos publicados ficarão propriedade da Revista, não podendo ser reproduzidos, no todo ou em parte, sem autorização do editor. A aceitação dos originais enviados para publicação é condicionada à avaliação pelo Conselho Científico da Revista. Nesta avaliação os artigos poderão ser:

- a) aceites sem alterações;
- b) aceites após as modificações propostas e aceites pelos autores;
- c) recusados.

Apresentação dos trabalhos – Os textos devem ser escritos em português, dactilografados, com margens largas (25 mm) a dois espaços, numa só face do papel e em três exemplares com as páginas numeradas no canto superior direito. Deverão ainda ser acompanhados pela disquete e indicação do programa de computador em que foram executados.

Poder-se-ão considerar para publicação artigos redigidos em inglês, francês ou espanhol. Nestes casos, deve incluir-se o resumo, o título e as palavras-chave também em português e em inglês.

Deverão ser referenciados pelos próprios autores como artigos originais, de revisão, cartas ao editor, ou outros.

Estrutura – Sempre que possível, será adoptado o esquema convencional em que se iniciará cada parte do trabalho numa nova página pela seguinte ordem:

- a) Na primeira página:
 - título do trabalho em português e inglês
- b) Na segunda página:
 - nome dos Autores com os respectivos títulos académicos e/ou profissionais;
 - local de trabalho ou da Instituição onde foi realizado o trabalho.
- c) Na(s) página(s) seguinte(s):
 - o resumo em português que não deverá ultrapassar 250 palavras para os trabalhos originais e de 150 para os casos clínicos;
 - os resumos em inglês com características idênticas ao do inicial em português;
 - as palavras-chave, em português e inglês (3 a 10), que servirão de base à indexação do artigo, de acordo com a terminologia do *Index Medicus «Medica Subject Headings»*.
- d) O texto que, no caso dos artigos originais, terá em geral:

Introdução, Material e Métodos, Resultados, Discussão e Conclusões

- e) Agradecimentos
- f) Bibliografia
- g) Quadros e Figuras.

Bibliografia – As referências bibliográficas devem ser numeradas por ordem consecutiva da sua primeira citação no texto. Devem ser identificadas no texto com números árabes. As referências devem conter no caso das revistas o nome do primeiro autor (apelido e nome), seguido dos restantes, do título do artigo, do nome da publicação e da sua identificação (ano, volume e páginas).

Quadros e figuras – Os quadros e figuras devem ser apresentados em páginas separadas, em fáceis condições de reprodução. Devem ser acompanhados da respectiva legenda em página à parte, mencionando no verso a lápis o número de ordem. Todos os gráficos deverão ser apresentados através de fotografia do respectivo original.

Modificações e revisões – No caso de a aceitação do artigo ser condicionada a modificações, estas devem ser realizadas pelos autores no prazo máximo de vinte dias.

As provas tipográficas serão realizadas pela Redacção, caso os autores não indiquem o contrário. Neste caso, elas deverão ser feitas no prazo determinado pela Redacção em função das necessidades editoriais da Revista.

Separatas – Podem ser fornecidas separatas, a expensas dos autores, quando requisitadas antes da impressão.

Cartas ao editor – Devem constituir um comentário crítico a um artigo da Revista ou uma pequena nota sobre um tema ou caso clínico. Não devem exceder as 500 palavras, nem conter mais de um quadro ou figura e um máximo de 6 referências bibliográficas. As respostas do(s) autor(es) devem obedecer às mesmas características.

Pedido de publicação – Os trabalhos deverão ser enviados à Redacção, dirigidos ao Director da Revista, para a seguinte morada: Publicações Ciência e Vida, Lda. – Apartado 44 – 2676-901 Odivelas, acompanhados de uma carta com pedido de publicação, subscrito por todos os autores, indicação da cedência do copyright e que não foram publicados ou enviados para publicação em outra revista nacional ou estrangeira. Não serão aceites trabalhos já publicados ou enviados simultaneamente a outras revistas.

Nota final – Para um mais completo esclarecimento sobre este assunto, aconselha-se a leitura dos requisitos do International Committee of Medical Journal Editors, publicados no *N Engl J Med* 1991; 324: 424-428.

**Em 2008, o Grupo de Estudos do Cancro do Pulmão
teve o apoio de:**



Grupo de Estudos do Cancro do Pulmão – GECP

PROPOSTA DE ADESÃO

(A informação constante neste formulário será guardada na base de dados do grupo, tendo como objectivo facilitar a identificação e contacto dos seus membros.)

O Grupo de Estudos do Cancro do Pulmão é uma associação científica, sem fins lucrativos, tendo como objectivos principais o incentivo, o desenvolvimento e a coordenação de projectos de investigação clínica sobre o cancro do pulmão através de acções conjuntas e articuladas envolvendo os vários especialistas e instituições que se dedicam ao assunto.

Nome completo _____

Nome clínico _____

Data de nascimento ____ / ____ / ____

Morada _____

Código postal _____

Telefones: Casa _____ Telemóvel _____

E-mail: _____

Local de Trabalho _____

Departamento/Serviço _____ Especialidade _____

Telefone _____ Fax _____

E-mail _____

Declaro ter intenção de pertencer ao Grupo de Estudos do Cancro do Pulmão

Data ____ / ____ / ____ *Assinatura* _____

Membro proponente _____

Assinatura _____

Membro proponente _____

Assinatura _____

Enviar para: Dr. Fernando Barata
Grupo de Estudos do Cancro do Pulmão
Avenida Dr. Antunes Guimarães, n.º 554
4100-074 Porto
Telef: 351 226 165 450
gecp@skyros-congressos.com

Quota anual: 5 €





Por cada porta aberta pode uma descoberta ser feita.

Lilly Oncologia

Não há dois doentes oncológicos iguais. Esta é a razão, pela qual a Lilly Oncologia está empenhada em desenvolver abordagens de tratamento, tão individuais quanto as pessoas que deles precisam. Fizemos diversas contribuições no sentido de melhorar os resultados dos doentes e - por cada porta que abrimos - é um passo que damos em frente. Mas não chega ajudar, apenas, os doentes oncológicos de hoje. Mesmo com mais de 40 novos fármacos alvo em desenvolvimento, o nosso esforço para o ajudar a administrar tratamentos individualizados, ainda agora começou.

Investigação para pessoas.