

CÂNCER DE PULMÃO: UMA REVISÃO SOBRE OS ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS, CLÍNICOS, DIAGNÓSTICOS, TERAPÊUTICOS E A IMPORTÂNCIA DO RASTREIO PRECOCE

LUNG CANCER: A REVIEW OF THE PATHOPHYSIOLOGICAL, CLINICAL, DIAGNOSTIC, AND THERAPEUTIC ASPECTS AND THE IMPORTANCE OF EARLY SCREENING

CARLOS EDUARDO DE SOUZA PINTO FILHO^{1*}, JOÃO PEDRO DONADON FERNANDES ALMEIDA², JAMILI VITÓRIA PIRES VILELA³, KAUANY RODRIGUES GOMES⁴, GUILHERME BETE NOVAES DA SILVA⁵, LUCAS TAVARES LUIZ⁶

1. Acadêmico do curso de Medicina da Faculdade UAM – Universidade Anhembi Morumbi; 2. Acadêmico do curso de Medicina da Faculdade UAM – Universidade Anhembi Morumbi; 3. Acadêmico do curso de Medicina da Faculdade UAM – Universidade Anhembi Morumbi; 4. Acadêmico do curso de Medicina da Faculdade UAM – Universidade Anhembi Morumbi; 5. Acadêmico do curso de Medicina da Faculdade UAM – Universidade Anhembi Morumbi; 6. Médico formado da Faculdade UNICID - Universidade Cidade de S. Paulo, Professor da UAM.

* Rua Torres da Barra, 75, São Paulo, Brasil. CEP: 05037-055. caduvc@gmail.com

Recebido em 03/02/2026. Aceito para publicação em 19/03/2026

RESUMO

O câncer de pulmão figura entre as principais causas de morte por câncer no mundo, com prognóstico diretamente relacionado ao estágio em que a doença é identificada. Em grande parte dos casos, a evolução ocorre de forma silenciosa, o que favorece o diagnóstico tardio e contribui para os altos índices de mortalidade observados. Diante desse cenário, este trabalho teve como objetivo discutir o câncer de pulmão sob os aspectos anatômicos, fisiopatológicos, moleculares, clínicos e terapêuticos, destacando a relevância do rastreamento precoce em grupos de maior risco. Foram analisados os principais fatores associados ao desenvolvimento da doença, com ênfase no tabagismo, além das alterações genéticas e moleculares envolvidas na carcinogênese pulmonar. Também foram abordados os diferentes subtipos histológicos, as manifestações clínicas mais frequentes, os métodos diagnósticos, as estratégias de estadiamento e as opções terapêuticas atualmente disponíveis, como cirurgia, quimioterapia, radioterapia, terapias-alvo e imunoterapia. O rastreamento por tomografia computadorizada de baixa dose na redução da mortalidade específica por câncer de pulmão em indivíduos de alto risco, principalmente por possibilitar a identificação da doença em fases iniciais, quando há maior chance de tratamento curativo. Dessa forma, o rastreamento precoce, quando associado a ações efetivas de cessação do tabagismo, educação em saúde e acesso adequado ao diagnóstico e tratamento, a fim de entender os fatores que podem levar a melhoria do prognóstico levando em consideração uma abordagem multidisciplinar baseada em evidências.

PALAVRAS-CHAVE: Câncer de pulmão; Rastreamento precoce; Tomografia computadorizada de baixa dose; Tabagismo; Prognóstico.

ABSTRACT

Lung cancer ranks among the leading causes of cancer-related mortality worldwide, with prognosis being directly related to

the stage at which the disease is diagnosed. In most cases, its progression is clinically silent, which favors late diagnosis and contributes to the high mortality rates observed. In this context, this study aimed to discuss lung cancer from anatomical, pathophysiological, molecular, clinical, and therapeutic perspectives, highlighting the importance of early screening in high-risk populations. The main factors associated with the development of the disease were analyzed, with emphasis on smoking, as well as the genetic and molecular alterations involved in pulmonary carcinogenesis. Different histological subtypes, the most frequent clinical manifestations, diagnostic methods, staging strategies, and currently available therapeutic options such as surgery, chemotherapy, radiotherapy, targeted therapies, and immunotherapy were also addressed. Low-dose computed tomography screening has demonstrated a reduction in lung cancer specific mortality among high-risk individuals, mainly by enabling the identification of the disease at early stages, when the likelihood of curative treatment is higher. Therefore, early screening, when combined with effective smoking cessation strategies, health education, and adequate access to diagnosis and treatment, represents an important approach to improving prognosis, considering a multidisciplinary, evidence-based perspective.

KEYWORDS: Lung cancer; Early screening; Low-dose computed tomography; Smoking; Prognosis.

1. INTRODUÇÃO

O câncer de pulmão permanece como uma das principais causas de morbimortalidade relacionada às neoplasias malignas em todo o mundo, configurando-se como importante problema de saúde pública devido à sua elevada incidência e alta taxa de mortalidade¹⁻⁵. Apesar dos avanços diagnósticos e terapêuticos nas últimas décadas, o prognóstico global ainda é reservado, sobretudo em virtude do diagnóstico tardio na maioria dos casos⁵.

O desenvolvimento do câncer pulmonar está fortemente associado à exposição a agentes carcinogênicos, sendo o tabagismo o principal fator de risco estabelecido^{1,3}. A relação entre substâncias químicas presentes na fumaça do tabaco e a carcinogênese pulmonar foi progressivamente elucidada a partir da identificação de compostos capazes de induzir mutações genéticas e alterações celulares cumulativas^{1,4}. Estudos clássicos demonstraram que hidrocarbonetos policíclicos aromáticos, como o benzo(a)pireno, exercem papel central na indução de mutações em genes reguladores do ciclo celular, incluindo proto-oncogenes e genes supressores tumorais⁴.

Do ponto de vista molecular, a transformação neoplásica envolve alterações progressivas em vias de sinalização celular relacionadas à proliferação, apoptose e reparo do DNA, com destaque para mutações em genes como TP53 e membros da família RAS⁴. Tais alterações culminam na perda do controle do crescimento celular e no desenvolvimento de lesões pré-invasivas que podem evoluir para carcinoma invasivo⁴.

Histopatologicamente, o câncer de pulmão é classificado em dois grandes grupos: carcinoma de pequenas células e carcinoma de não pequenas células, este último englobando subtipos como adenocarcinoma, carcinoma espinocelular e carcinoma de grandes células^{4,5}. Essa distinção possui relevância clínica significativa, uma vez que impacta diretamente nas decisões terapêuticas e no prognóstico do paciente⁵.

Adicionalmente, aspectos epidemiológicos recentes indicam modificações no perfil histológico predominante, com aumento proporcional do adenocarcinoma, fenômeno possivelmente relacionado a mudanças nos padrões de consumo de tabaco e na composição dos cigarros^{3,5}.

Diante da complexidade biológica, clínica e terapêutica da doença, torna-se fundamental a consolidação de conhecimentos atualizados que integrem os principais aspectos relacionados ao câncer pulmonar.

O presente estudo tem como objetivo realizar uma revisão da literatura acerca dos principais aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos, clínicos, diagnósticos e terapêuticos do câncer de pulmão, reunindo evidências científicas relevantes para melhor compreensão da doença

2. MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo caracteriza-se como uma revisão narrativa da literatura científica acerca dos aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos, clínicos, diagnósticos, rastreamento e terapêuticos do câncer de pulmão.

A busca bibliográfica foi realizada por meio de levantamento manual e eletrônico da literatura disponível em bases de dados científicas amplamente utilizadas na área da saúde, incluindo PubMed/MEDLINE, SciELO e Google Scholar, além da consulta a livros-texto clássicos e diretrizes clínicas

reconhecidas internacionalmente, constantes na seção de referências deste estudo. Foram utilizadas combinações dos descritores em português e inglês: “câncer de pulmão”, “*lung cancer*”, “carcinoma pulmonar”, “diagnóstico”, “tratamento”, “epidemiologia” e “carcinogênese”, combinados por operadores booleanos (*AND* e *OR*).

Foram considerados trabalhos publicados prioritariamente nos idiomas português e inglês.

Foram incluídas publicações que abordassem diretamente o câncer de pulmão, contemplando mecanismos de carcinogênese, manifestações clínicas, métodos diagnósticos, classificação histopatológica, estratégias terapêuticas e prognóstico da doença. Também foram incluídos artigos de revisão e estudos clínicos observacionais, diretrizes médicas e capítulos de livros com relevância científica consolidada na área de oncologia e pneumologia.

Foram excluídos estudos com abordagem não relacionada ao câncer pulmonar primário, publicações duplicadas, trabalhos com acesso incompleto ao texto integral, relatos sem fundamentação científica adequada e estudos cujo conteúdo não apresentasse aderência temática aos objetivos desta revisão.

A seleção das referências foi realizada mediante análise do título, resumo e leitura do texto completo quando necessário, priorizando consistência científica, relevância clínica e contribuição para a compreensão integrada do tema. Por tratar-se de revisão narrativa, não foi realizada metanálise quantitativa dos dados.

3. DESENVOLVIMENTO e DISCUSSÃO

O tórax é a área que se estende da incisura esternal à margem costal anteriormente, sendo a porção posterior representada da base do pescoço até a margem costal. Os movimentos diafragmáticos extensos durante a inspiração e expiração favorecem a chegada das estruturas abdominais até a prega inframamária e o ápice da escápula¹.

O tórax é essencial para a proteção dos órgãos internos, garantindo a inspiração por meio de sua musculatura, que ancora a margem superior, como o diafragma, e os músculos intercostais, externo, interno, transversos e íntimos, importantes na respiração e proteção dos tecidos. Entre os músculos extrínsecos, temos o grande dorsal, serrátil anterior, peitoral maior, peitoral menor, esternocleidomastoideo e escalenos. Esses músculos têm inserção no arcabouço ósseo². O arcabouço ósseo é composto por sete costelas diretamente conectadas ao esterno pelas conexões cartilaginosas, três fixadas não ao esterno, mas às estruturas cartilaginosas da sétima, e duas flutuantes¹. O desenvolvimento pulmonar inicia-se no vigésimo oitavo dia de gestação, sendo que, no fim do segundo trimestre, já se inicia o desenvolvimento completo dos alvéolos, compostos por sacos aéreos circundados por capilares. Vale lembrar que os alvéolos se desenvolvem até a primeira década de vida, quando atingem cerca de 300 milhões. O pulmão é composto, em 80% de seu volume, por ar (O₂), sendo que os 20% restantes são constituídos

por tecido sólido e sangue. O parênquima pulmonar é dividido em cinco lobos e vários segmentos. Especificamente, o pulmão direito é dividido em lobo superior, médio e inferior, separados pela fissura oblíqua e pela fissura menor. O pulmão esquerdo é representado por dois lobos, separados pela fissura oblíqua. Os segmentos broncopulmonares são supridos por artérias, veias e brônquios distintos, sendo oito segmentos à esquerda e dez à direita². As cavidades pleurais são responsáveis por dividir o tórax em uma cavidade mediastinal. O espaço pleural é um espaço virtual entre a parede torácica e o parênquima pulmonar¹. A pleura visceral é distinta da parietal. O líquido pleural permite a movimentação harmoniosa durante a respiração. A irrigação da pleura parietal provém das artérias sistêmicas, como as artérias intercostais posteriores, mamária interna, mediastina anterior e frênica superior, sendo a drenagem venosa correspondente. A irrigação da pleura visceral, além de sistêmica, também é pulmonar. Em relação à drenagem linfática, a pleura parietal segue os trajetos regionais, como os linfonodos frênicos, mediastinais e intercostais. Em contrapartida, a pleura visceral segue os vasos superficiais do pulmão, drenando para os linfonodos mediastinais².

O câncer de pulmão

Dados coletados em 2023 estimaram que o câncer de pulmão é o terceiro tipo mais incidente nos indivíduos do sexo masculino e o quarto de maior incidência em indivíduos do sexo feminino, tendo notificação de 18.020 casos novos e 14.540 casos novos, respectivamente. No mundo, antes do carcinoma de pele não melanoma, o câncer de pulmão é a principal doença oncológica nos homens, ocupando o terceiro lugar entre as mulheres. A mortalidade dessa doença é significativa em ambos os sexos, sendo a primeira causa de morte por câncer nos homens e a segunda entre as mulheres. Vale pontuar que a incidência dessa enfermidade vem caindo; isso se deve à cessação do tabagismo em diferentes sexos³. Nos Estados Unidos, foi estimado em 2015 o número de 221.200 novos casos de câncer de pulmão. As mortes em decorrência dessa doença ultrapassaram o número de óbitos por câncer de mama, câncer de próstata e câncer colorretal². As mulheres, apesar de dados recentes evidenciarem que não são o grupo mais acometido³, pereceram mais pelo câncer de pulmão do que pelo de mama propriamente dito. Apesar da cessação do tabagismo vir decaindo³, números mostraram que a incidência na população feminina não acompanhou a da população masculina, visto que a cessação do tabagismo entre as mulheres não foi equivalente à dos homens. A mortalidade, como comentado, apresentou queda também, porém essa veio correlacionada não apenas à cessação do tabagismo, mas também à detecção precoce do câncer em estágio inicial³. A sobrevida dessa doença está correlacionada ao estadiamento. No âmbito global, a taxa em 1 ano é de 44%, caindo para 17% em 5 anos. A forma inicial, não diferindo das outras doenças, apresenta sobrevida maior, com taxa de 54% em 5 anos³. A maioria dos pacientes

com diagnóstico de doença avançada ou com retardo no diagnóstico apresenta taxas de sobrevida de 26% no primeiro ano e 4% no quinto ano³.

Agentes carcinogênicos e fatores de risco

Os agentes carcinogênicos são responsáveis por induzir o dano celular, de modo que a célula normal passa agora a um estado iniciado, esperando o estímulo para iniciar a promoção. Existem três classes bem instituídas de agentes carcinogênicos: substâncias químicas, energia radiante e agentes microbianos, sendo que essas são documentadas como iniciadoras da carcinogênese em muitos tumores humanos ou em modelos animais⁴. Este material, por sua vez, focará nos agentes químicos. A hipótese dos agentes químicos foi formulada e confirmada por um cirurgião inglês, Percival Pott, no século XVIII⁴. Inicialmente, foram observadas maiores incidências de câncer nos trabalhadores que limpavam chaminés, e notou-se a diminuição dessa incidência após práticas simples impostas aos trabalhadores, como banhar-se após o expediente, evitando maior contato da fuligem com a derme⁴. Hoje, os fatores químicos são mais estudados, e dentro dessa classe temos os agentes alquilantes, como a beta-propiolactona, e os agentes acilantes, como o 1-acetilimidazol⁴. Também estão incluídos os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos e heterocíclicos, como o benzo(a)antraceno, benzidina, dibenzo(a,h) antraceno, entre outros⁴.

Os agentes de ação direta diferem dos de ação indireta por serem carcinogênicos mesmo na ausência de conversão metabólica. São agentes fracos, e o risco induzido é muito limiar. Já os de ação indireta são representados por substâncias que, após a conversão metabólica, tornam-se carcinógenos finais⁴. Dentro desses, temos os hidrocarbonetos policíclicos aromáticos, liberados durante a queima, principalmente de combustíveis fósseis.

Outro composto muito importante para este trabalho é o benzo(a)pireno. Esse composto é formado na combustão do tabaco do cigarro, sendo um dos principais agentes envolvidos na carcinogênese do câncer de pulmão, além de também ter sido causador de câncer de pele nos trabalhadores expostos⁴.

No organismo, o agente é reduzido a epóxidos, formando adutos com o DNA e o RNA das células⁴. O tabagismo é, de longe, o mais considerado fator relacionado ao câncer de pulmão. Entre outros fatores ambientais, incluem-se o gás radônio, responsável por cerca de 18.000 mortes/ano por câncer de pulmão, liberado durante a degradação do urânio, além de asbestos, arsênico, cromo, níquel, compostos químicos orgânicos, exposição iatrogênica à radiação, poluição ambiental e tabagismo passivo².

A ação dos carcinógenos químicos é mutagênica. Esse grupo possui elétrons reativos (eletrófilos), que formarão adutos químicos com o DNA e o RNA. As mutações mais importantes incluem as dos genes RAS e TP53⁴. A mutação em TP53 está presente em cânceres induzidos por aflatoxina B1, luz ultravioleta, tabagismo

e outros fatores ambientais. A carcinogênese é aumentada quando, junto a esses agentes, são administrados concomitantemente promotores, que, apesar de não exercerem ação direta na iniciação, induzem a proliferação celular normal e tumoral⁴. A exposição prolongada aos promotores leva à proliferação clonal das células previamente iniciadas. Esses clones induzidos à proliferação passam também a desenvolver novas mutações, aumentando a malignidade da neoplasia. Em função disso, a proliferação sustentada induz a mutagênese e a transformação neoplásica⁴.

Predisposição e doença

Como mencionado, a exposição aos fatores modificáveis favorece a diferenciação em um fenótipo maligno pelo epitélio brônquico. A contribuição é modulada pelo polimorfismo genético que acomete o metabolismo celular e neoplásico⁵. Foram identificados polimorfismos no complexo citocromo P450 (CYP450), em específico na enzima citocromo P450 1A1 (CYP1A1), além da fragilidade cromossômica. Essas mutações apresentam alta incidência nessa população; entretanto, a contribuição dessas ainda é questionada, sendo tida como baixa. Indivíduos com parentes de primeiro grau portadores estão mais suscetíveis ao câncer, não necessitando do tabagismo para o seu desenvolvimento⁵.

Abordando a doença, câncer de pulmão, ainda em cunho genético, as células tumorais, durante o processo de malignização, ganham características de autonomia de crescimento por meio de mutações específicas nas vias de sinalização dos receptores para fatores de crescimento (GF – Growth Factors). De maneira geral, as proteínas sinalizadoras são ativadas apenas quando há acoplamento do fator de crescimento ao seu respectivo receptor⁴.

Mutações nessas moléculas sinalizatórias garantem a autossuficiência proliferativa por parte da célula. O gene RAS (Rat Sarcoma Virus Oncogene) consiste em um oncogene com função de promoção tumoral, sendo um dos mais incidentes nas neoplasias e, na maioria dos casos, encontra-se mutado⁴. O produto gênico da RAS é uma proteína GTPase (guanosina trifosfatase), pertencente à família das proteínas G (GTP ligado à proteínas proteins), que se ligam ao trifosfato de guanosina (GTP – Guanosina Trifosfato) e ao difosfato de guanosina (GDP – Guanosina Difosfato), promovendo a sinalização celular⁴.

A RAS permanece quiescente quando ligada ao GDP. Frente à ligação dos fatores de crescimento derivados de plaquetas (PDGF – Fator de Crescimento Derivado da Plaqueta) e fatores de crescimento epidérmico (EGF – Fator de Crescimento Epidérmico), a RAS se liga ao GTP, induzindo mudanças conformacionais e posterior ativação desse oncogene⁴.

Em condições fisiológicas, essa ativação é controlada, já que a célula possui mecanismos intrínsecos como a atividade GTPásica (mediada pela própria proteína RAS) e a ação de proteínas ativadoras

de GTPase (GAP – GTPase ativada por proteínas), que hidrolisam o GTP em GDP, levando a célula novamente ao estado quiescente⁴.

Esses “freios moleculares” agem potencializando a atividade da GTPase e impedindo a ativação desenfreada da RAS. Quando a RAS é ativada, ela induz a proliferação celular por vias nucleares que alteram os genes reguladores do crescimento, com ativação de fatores de transcrição como a proteína MYC (Mielocitomatose Viral Oncogene), promovendo a progressão do ciclo celular⁴. A jusante da RAS (Rat Sarcoma Virus Oncogene) existem outras vias de sinalização com efeitos semelhantes, como a via RAF/ERK/MAPK cinase (via das proteínas RAF – Fibrossarcoma Rapidamente Acelerado, ERK – Quinase regulada por sinal extracelular e MAPK – Mitogênio ativado por Quinase) e a via PI3K/AKT (via PI3K – Fosfoinosítido 3-quinases e da proteína Quinase B – AKT – Proteína Quinase B)⁴.

A RAS desenvolve mutações pontuais nos aminoácidos presentes nas bolsas de ligação ao trifosfato de guanosina (GTP – Guanosina Trifosfato) e na porção enzimática responsável pela quebra do GTP. Essas mutações, embora divergentes, convergem em impedir a hidrólise normal do GTP pela atividade GTPásica, dificultando assim a inativação da via de sinalização. Dessa forma, a RAS permanece continuamente ligada ao GTP, promovendo proliferação celular constante⁴.

O estudo da genética ainda não foi capaz de rastrear ao certo todos os genes envolvidos no câncer de pulmão. Além do oncogene RAS, foram identificadas também mutações nos genes RB e no TP53. A associação genética ampla foi capaz de identificar três loci correlacionados à doença, dentro desses incluímos 5q15, 6p21 e 15q25, sendo genes fundamentais para a expressão de receptores nicotínicos e telomerase⁴.

Para os indivíduos não fumantes, estudos evidenciaram uma alteração germinativa não comum em T790M, um gene correlacionado ao EGFR. Semelhante a esse gene, os indivíduos não fumantes podem desenvolver um locus de predisposição no cromossomo 6q. Apesar da evolução dos estudos moleculares, esses não são capazes de rastrear de maneira intensiva nem de formular planos quimiopreventivos específicos⁵.

Aprofundando um pouco no TP53, este é considerado o guardião do genoma. Esse gene codifica a proteína p53 e comumente apresenta mutações no processo neoplásico. A proteína codificada por esse gene é essencial no controle do crescimento neoplásico, já que atua através de três etapas. De modo resumido, ela age induzindo a célula à quiescência uma interrupção temporária na replicação. Frente a dano extenso, pode induzir a célula à senescência, onde essa permanece em estado G0 permanentemente ou, em casos mais descontrolados, induz à apoptose. São diversos os tipos de estresse capazes de induzir a via do TP53⁴.

Dentre esses estímulos incluímos principalmente o acometimento do DNA. Em condições fisiológicas, a proteína é ligada ao MDM2, uma proteína que destrói a

p53, o que garante sua meia-vida curta. Após o estresse, como dano no DNA, atividade da RAS exacerbada e hipóxia, um complexo de proteínas quinases em especial a ATM (ataxia-telangiectasia mutada) induz alterações em p53, de modo que essa se dissocie da MDM2, garantindo maior tempo de meia-vida⁴. O aumento da permanência da proteína garante maior transcrição gênica específica para supressão da neoplasia. Para não dizer que não falei das flores, p53 age de modo primordial parando o ciclo celular ainda na fase G1 do ciclo celular. Essa proteína induz a codificação de CDKI e p21/CDKN1, de modo que a proteína RB permaneça hipofosforilada através da supressão de ciclina-CDK⁴.

A fase quiescente garante tempo hábil à célula para reparar as alterações no DNA, de modo que essas não sejam passadas à frente para as próximas fases. Como estamos falando do guardião do genoma, p53 também é capaz de induzir genes de reconstrução para o DNA. Se for possível o reparo, p53 induz a liberação de MDM2, com formação do complexo inicial e degradação do próprio, permitindo que a célula prossiga no ciclo⁴.

Frente à impossibilidade de reparo, a célula pode seguir por dois caminhos. O caminho mais leve para a célula mutada consiste na senescência induzida. Esse processo garante permanentemente a parada do ciclo; o mecanismo ao certo ainda não é bem elucidado, mas é postulado que envolva alterações pontuais na morfologia e expressão gênica na cromatina, tornando-as incapazes de induzir a expressão genética⁴.

Esse processo requer ação da proteína p53 ou Rb, além dos CDKI. A importância do TP53 no controle da progressão tumoral é visualizada quando pesquisas evidenciaram alterações desse em 70% dos processos neoplásicos⁴. A perda da função normal impede o reparo, as mutações tornam-se então permanentes nas células e são repassadas para as células filhas durante a replicação, induzindo assim maior malignidade⁴.

Outras neoplasias malignas, apesar de não apresentarem alteração em TP53, evidenciam alteração em genes com funções semelhantes. A perda dos dois alelos é muito comum no câncer de pulmão, mas também é encontrada no câncer de cólon e câncer de mama⁴, sendo que, como visto no início, são neoplasias de grande incidência e mortalidade³. A maioria das mutações ocorre em células somáticas. Alguns sarcomas podem apresentar função normal do p53, porém induzem a superexpressão de MDM2, de forma que essa reduza drasticamente os níveis de p53⁴.

A síndrome de Li-Fraumeni ocorre nos indivíduos que herdaram um alelo mutante, sendo que esses possuem alta predisposição à carcinogênese, já que é necessário apenas um hit para levar à inativação genética total. Os indivíduos, principalmente aos 50 anos, têm chances altíssimas de progredir com um espectro variado de tumores como sarcomas, câncer de mama, leucemia, tumores cerebrais e câncer cortical da suprarrenal, bem como estão mais suscetíveis à carcinogênese em idades mais jovens. Para finalizar, vale pontuar que alguns vírus oncogênicos, como HPV oncogênico, poliomavírus e HBV, ao se ligarem, inibem a

funcionalidade normal do p53, semelhantemente ao que ocorre em Rb⁴.

Doença propriamente dita

O câncer de pulmão foi definido pela OMS como toda neoplasia originada do epitélio respiratório, como brônquios, bronquíolos e alvéolos. Devido ao seu desenvolvimento divergente, o câncer de pulmão foi dividido em quatro tipos, sendo o câncer de pulmão de pequenas células, adenocarcinoma, carcinoma escamoso e carcinoma de grandes células, sendo que, excluindo os CPPC, esses três foram englobados na mesma categoria como carcinoma de pulmão de não pequenas células (CPNPCs)⁵.

O desenvolvimento geral envolve as alterações celulares decorrentes dos benzo(a)pireno⁴ presentes no cigarro, levando à proliferação celular com núcleos atípicos e nucléolos proeminentes, com formação de uma metaplasia de células pavimentosas.

As fases finais incluem o desenvolvimento do carcinoma *in situ*, este situado ainda restrito ao sítio primário, e posteriormente o desenvolvimento de um carcinoma invasivo que já passa a acometer os tecidos subjacentes⁴.

O adenocarcinoma, este dentro do carcinoma de pulmão de não pequenas células, é o mais comum das quatro formas, estando presente em 45% dos indivíduos. É originário das células caliciformes brônquicas. Na microscopia, as células aparecem desde formas colunares até cuboides; o citoplasma pode ser vacuolizado e possuir coloração rósea, com algumas formações glandulares.

A localização do sítio primário comumente é periférica, e as células alcançam a metástase de maneira mais acelerada/precoce, sendo que essa comumente é direcionada ao SNC². Os adenocarcinomas além de diferenciação glandular, se diferenciam também com morfologias acinares, papilares, lepidicas, solidas ou com diversos padrões⁵. Sendo que esses padrões são mais comuns na forma invasiva da doença².

O carcinoma de pequenas células apresenta morfologia celular diminuída, sendo que essas são mal definidas, pobres em citoplasma, com cromatina finamente granular, nucléolos quase imperceptíveis e alta contagem mitótica. Os marcadores neuroendócrinos constituem a base de diferenciação do CPPC e CPNPC, sendo que, dentro desses marcadores, incluímos o CD56 e a molécula de adesão celular neural (MACN)⁵.

O CPPC representa, em média, 20% dos episódios de câncer de pulmão, sendo que a maioria dos casos assume localização central. Consiste em um câncer altamente agressivo, com altas taxas de metástase, principalmente para linfonodos mediastinais, medula óssea e sistema nervoso central. Sua origem celular vem da crista neural. Além das características citadas acima, as células são semelhantes a grãos de aveia e, por isso colegas patologistas muito criativos denominaram essa doença como carcinoma tipo *oat cell* (oat: "aveia"). Na microscopia eletrônica é possível a visualização de grânulos neurosecretórios⁴.

O estadiamento classifica o carcinoma de pequenas células como limitado, quando reduzido ao hemitórax ipsilateral, ou extenso, com invasão e metástase de possível visualização. Seu tratamento comum é com quimiorradioterapia, sendo que, frente à boa resposta à quimioterapia de primeira linha, é de se considerar uma irradiação profilática craniana⁵. Devido a agressividade tumoral, a responsividade total acontece em 30% ou menos dos indivíduos e, apesar desse número, em 5 anos a sobrevida é de 5%, o que indica o prognóstico reservado e sombrio dessa doença⁵.

Nos estágios clínicos iniciais, onde o tumor apresenta menos de 3 cm e sem presença de metástases, seja extratorácica ou nodal, a ressecção cirúrgica é uma opção de tratamento, sendo essa seguida posteriormente de quimioterapia adjuvante. O estadiamento é realizado por PET-FDG, TC de crânio, RM e mediastinoscopia. As metástases mediastinais são achados sugestivos no estadiamento clínico, sendo de uso correto a quimiorradioterapia nesses casos².

O carcinoma escamoso é semelhante às formas extrapulmonares, sendo que não é possível a distinção na imuno-histoquímica⁵. De todos os indivíduos com câncer de pulmão, 30% acabam por desenvolver a forma escamosa. A localização comum dessa doença é mais central, com expansão majoritária para os brônquios, e essa expansão, em específico, favorece a compressão extrínseca. Na evolução da doença é comum a presença de necrose e cavitação pulmonar. Comparado ao adenocarcinoma, a metástase dessa forma é mais tardia².

Na microscopia, as células apresentam queratinização e formação, no epitélio brônquico, de pontes intercelulares⁵. Sua detecção também pode ocorrer na análise citológica do exame de escarro². O carcinoma de grandes células representa menos de 10% dos carcinomas. Esses tumores diferem na citologia, arquitetura e diferenciação quando comparados aos CPPC⁵. A ocorrência da neoplasia é majoritariamente periférica, com mutação metastática precoce. As células, na microscopia, apresentam-se anaplásicas, pleomórficas, os núcleos são hiper cromáticos, com presença de vesículas, e seu citoplasma é abundante⁴.

Na histopatologia neuroendócrina evidencia-se um prognóstico sombrio, sendo que essa é mais comum nessa forma de doença². Esses quatro tipos representam 90% das neoplasias pulmonares de origem epitelial⁵. Com o uso disseminado do tabaco no passado, a maioria dos tabagistas e ex-tabagistas acabava por desenvolver o carcinoma de pulmão de pequenas células e o de células escamosas³.

Após a cessação do tabagismo, esses subtipos vêm declinando, e o adenocarcinoma, muito comum entre os não tabagistas e ex-tabagistas com carga tabágica menor que 10 maços-ano, vem se tornando a forma mais comum de câncer de pulmão. Na maioria dos casos, o CP é diagnosticado após avaliação de biópsias e amostras citológicas. No caso do CPNPC, a classificação como “não especificado” não é mais realizada, visto que os agentes quimioterápicos agem de modo diferente no CPNPC escamoso e no

adenocarcinoma⁵.

A distinção é realizada com o fator de transcrição da tireoide 1 ou Napsina A, sinalizadores do adenocarcinoma. Em contrapartida, o escamoso pode ser reconhecido com o marcador p40 ou p63 e coloração de mucina. A forma do adenocarcinoma in situ e minimamente invasivo descreve as neoplasias menores ou iguais a 3 cm, com crescimento lepidico puro ou, em caso de invasão, menor ou igual a 5 mm. Essa forma da doença é menos agressiva, com sobrevida de 5 anos após a remoção do tumor⁴. A forma invasiva, por sua vez, está presente em torno de 70 a 90% dos ressecados, sendo padronizados em lepidicos, acinares, papilares e sólidos. O prognóstico é melhor nos padrões lepidicos e mais sombrio no padrão sólido. Um novo subtipo foi descrito como micropapilar, e cursa com pior prognóstico⁵.

Rastreamento

É pautado que a sobrevida dos pacientes oncológicos, de maneira geral, está intimamente relacionada com o estadiamento ao diagnóstico e, por isso, o diagnóstico precoce de uma neoplasia ainda assintomática tem um melhor prognóstico. A detecção precoce é realizada com testes, vigilância, diagnóstico e tratamento em momento oportuno³.

O rastreio deve ser realizado com a execução de exames em uma população até então saudável, porém com risco de desenvolvimento da moléstia, visando à identificação de indivíduos com uma doença ainda oculta e de crescimento insidioso. Para que esse ocorra com maestria, essa população deve ter altos índices da doença, os exames realizados devem ser sensíveis, específicos e acessíveis e, para os diagnosticados, o tratamento deve ser realizado o mais rapidamente possível, visando um manejo menos invasivo³.

Nesse processo, deve ser levado em conta o viés do tempo de antecipação, onde mesmo a detecção precoce não eleva o efeito na sobrevida; o viés do tempo de duração, onde os indolentes não afetam a sobrevida e os agressivos, com aparecimento de sintomas precoces, têm menor propensão à detecção; e o viés do sobrediagnóstico, onde aqueles com crescimento lento em pacientes principalmente idosos não seriam a causa da morte e acompanhariam o paciente até o fim de sua vida⁵.

O diagnóstico do câncer de pulmão em estágio já avançado está intimamente relacionado à pobre inervação do parênquima pulmonar, o que permite o crescimento oculto da doença, que começa a se manifestar tardiamente com dor, pneumonia e hemoptise. O rastreio foi analisado pela *National Lung Screening Trial*, um estudo multicêntrico, prospectivo e randomizado.

Foram analisados 53.453 pacientes, sendo homens e mulheres com idade média entre 55 e 74 anos, com história de tabagismo de ao menos 30 maços/ano, fumantes atuais ou com cessação dentro de 15 anos⁴. Nesse estudo, foi evidenciada uma redução da mortalidade específica para o CP e por outras condições na população em rastreio com TC helicoidal de baixa

dose em 3 anos, quando comparada ao grupo submetido à radiografia de tórax⁴. A taxa de mortalidade nessa população caiu 20%, sendo que a mortalidade por todas as causas caiu 7%⁴.

A *U.S. Preventive Services Task Force* também colocou em suas diretrizes o rastreamento com TC helicoidal de baixas doses nos assintomáticos em populações de risco médio esses tabagistas ou ex-tabagistas, em idade média de 55 a 74 anos, com carga tabágica de 30 maços/ano e em bom estado geral de saúde². A tomografia computadorizada de baixa dose de tórax espiral, com cortes finos e sem contraste, é empregada como ferramenta útil no rastreamento, sendo capaz de identificar de maneira mais acurada os nódulos e as neoplasias propriamente ditas quando comparada à radiografia de tórax em populações com mais de 60 anos e carga tabágica maior que 10 maços/ano⁴.

A maioria dos casos confirmados apresentava a doença em estágio IA. Complementando o que foi dito acima, o NLST estudou a redução da mortalidade pelo CP em populações de alto risco, sendo excluídos do ensaio os indivíduos anteriormente diagnosticados, aqueles com perda de peso maior que 7 kg sem causa aparente e os que haviam realizado TC de tórax nos 18 meses que antecederam o trabalho⁴.

Qualquer nódulo não calcificado com tamanho maior ou igual a 4 mm nas imagens foi considerado positivo. A realização da TCBD permitiu o diagnóstico de 1.060 casos de câncer, enquanto na radiografia de tórax foram confirmados 941⁴. A maioria das doenças estava em estágio IA, com uma taxa geral de mortalidade de 247 por 100.000 participantes, apresentando redução de 20% da mortalidade na população rastreada com TCBD⁴.

Os riscos associados ao rastreamento com tomografia computadorizada de baixa dose se dão pelo número de falsos positivos, falsos negativos, acompanhamentos desnecessários, exposição à radiação, ansiedade, mudança na qualidade de vida, sobrediagnóstico e custo financeiro⁴. Nesse grupo, o maior desafio se dá pela alta taxa de falsos positivos, já que essa população está exposta ao estresse emocional associado, bem como ao risco de avaliação adicional e desnecessária. Esses pacientes acabam sendo submetidos a TC em série para verificação do crescimento do nódulo, aspiração com agulha fina e até mesmo cirurgia⁴.

Os custos da realização do exame também são elevados, principalmente quando associado ao custo das avaliações adicionais para os resultados positivos. Assim, segundo o NLST, o rastreamento é recomendado apenas para os indivíduos que preencham os critérios de ingresso⁵.

Clínica

Grande parte dos indivíduos diagnosticados apresenta, no momento, doença avançada e até mesmo com sítios metastáticos, tendo sinais e distúrbios laboratoriais que podem estar associados à lesão neoplásica propriamente dita, como crescimento e invasão tumoral, e até sintomas decorrentes das

metástases associadas ao sítio acometido^{3,5}.

Um paciente típico apresenta tabagismo em atividade ou cessação menor que 15 anos, em torno de seus 70 anos, com história prévia de tosse crônica, podendo apresentar ou não hemoptise. Aqueles indivíduos com elevada carga tabágica, DPOC e idade maior ou igual a 40 anos, mesmo na ausência de sinais na radiografia de tórax, devem ser submetidos à avaliação complementar⁵.

Como mencionado, história de pneumonia obstrutiva recorrente², refratária à terapia antimicrobiana, deve ser considerada para avaliação quanto a CP. A forma da doença que se desenvolve em pessoas que nunca fumaram ocorre principalmente em mulheres mais jovens, podendo espelhar as demais formas na apresentação clínica².

A apresentação tumoral pode ocorrer com tosse (8-75%), perda de peso (0-68%), dispneia (3-60%), dor torácica (20-49%), hemoptise (6-35%), dor óssea (6-25%), baqueteamento digital (0-20%), febre (0-20%), fraqueza (0-10%), obstrução de VCS (0-4%), disfagia (0-2%), sibilo e estridor (0-2%). Sendo que, para doença metastática, é comum na anamnese a presença de algia em tecidos musculares e esqueléticos, cefaleias, síncope, convulsões, fraqueza e alteração do estado de consciência. No exame físico, pode haver linfadenopatia maior que 1 cm, síndrome da veia cava superior, sensibilidade em tecido ósseo, hepatomegalia >13 cm, papiledema e massa em tecidos moles. Nos exames laboratoriais, observa-se hematócrito menor que 40% nos homens e menor que 35% nas mulheres, com elevação dos níveis de FA, Gama-GT, Ca²⁺ e AST⁵.

O crescimento tumoral central e endobrônquico evolui clinicamente com tosse, hemoptise, sibilos e estridor, dispneia e pneumonia obstrutiva. Periféricamente, o crescimento tumoral lesa a superfície pleural, levando a uma algia intensa no paciente, além de dispneia restritiva e abscesso pulmonar devido à cavitação⁵.

Vale lembrar que este é um dos únicos abscessos, junto com o hepático devido à amebíase, que não necessitam de drenagem, visto que já estão sendo drenados pela via aérea. Frente à mutação metastática, a colonização nos tecidos torácicos leva à dispneia por obstrução traqueal, disfagia associada à compressão, rouquidão devido ao acometimento do nervo laríngeo recorrente, elevação do hemidiafragma por paralisia do frênico e síndrome de Horner, representada por enoftalmia, anidrose, miose e ptose, devido ao acometimento dos nervos simpáticos⁵.

Os derrames pleurais são causadores de tosse, dispneia e dor. Uma neoplasia localizada no sulco superior pode evoluir com a síndrome de Pancoast, que resulta do crescimento do tumor no ápice pulmonar, levando à agressão dos nervos cervicais (oitavo) e torácicos (primeiro e segundo). O paciente relata dor no deltoide com irradiação na porção ulnar do membro superior, associada à destruição dos primeiros arcos costais⁵.

A obstrução vascular decorre da disseminação

regional e leva à síndrome da veia cava superior, tamponamento cardíaco, arritmia, insuficiência cardíaca congestiva, derrame pleural pela obstrução de ductos e vasos linfáticos, bem como dispnéia pela linfangite. A troca gasosa pode ser comprometida quando a neoplasia passa a invadir superfícies alveolares diferentes, o que leva à insuficiência respiratória, dispnéia, hipoxemia e aumento na produção de escarro⁵.

De maneira geral, um terço dos pacientes apresenta sintomatologia apenas após a formação de metástases, sendo que qualquer tecido pode ser colonizado nesses casos. As doenças que colonizam estruturas do sistema nervoso central evoluem com vômitos, cefaleias, déficits neurológicos e crises convulsivas⁵.

O acometimento do tecido ósseo leva à dor, fraturas por fragilidade e até compressão medular. A invasão da medula óssea vermelha leva a quadros de citopenia e leucoeritroblastose devido à liberação de blastos na corrente sanguínea, em tentativa de compensar os baixos níveis de eritrócitos e leucócitos. O acometimento do parênquima hepático leva à hepatomegalia (>13 cm), bem como dor no quadrante superior direito⁵.

Os casos de colonização das suprarrenais não são comuns, e o episódio de falência ocorre apenas em lesões extensas. O câncer de pulmão de pequenas células é o mais comum no quesito de síndromes paraneoplásicas, sendo que essa síndrome pode ser o achado inicial⁵.

Nesses casos, a síndrome é aliviada com o combate efetivo ao crescimento tumoral, e seu surgimento pode levar à palição inadequada. Podem ocorrer também síndromes Endócrinas, como a produção ectópica e secreção de PTH, consistem em uma das intercorrências metabólicas letais e se desenvolvem principalmente no carcinoma de células escamosas, com evolução para hipercalemia, manifestando-se com náuseas, vômitos, dor abdominal, poliúria, sede, alteração do estado de consciência e constipação⁵.

A hiponatremia pela secreção inadequada de ADH e ANP apresenta melhora após a introdução da quimioterapia, com correção do sódio sérico acima de 128 mEq/L por meio do controle hídrico. A síntese de ANP compromete a hiponatremia quando não houver ingestão compensada de sódio; portanto, se não houver melhora do quadro após a restrição hídrica, deve-se avaliar a indução do quadro pelos níveis do peptídeo natriurético atrial⁵.

A secreção de ACTH é comum no câncer de pulmão de pequenas células e cursa com distúrbios eletrolíticos, como a hipopotassemia. O desenvolvimento da síndrome de Cushing por adenoma hipofisário é revertido com excelência após a supressão do tumor. As síndromes esqueléticas e do tecido conjuntivo levam ao baqueteamento digital e à osteoartropatia hipertrófica, com dor, edema e periostite⁵.

As síndromes neurológicas-miopáticas são mais raras e, quando presentes, têm alta gravidade e agressividade. Entre elas, destacam-se a síndrome miastênica de Eaton-Lambert e a cegueira retiniana, ambas associadas diretamente ao câncer de pulmão de

pequenas células. Outras doenças mais periféricas, como degeneração cerebral cortical e polimiosite, também são observadas em todos os tipos histológicos⁵.

Essas condições, embora decorrentes da neoplasia, estão intimamente associadas a um quadro autoimune após a formação de imunoglobulinas anticancerígenas dependentes de voltagem, o que leva à fraqueza muscular proximal em membros inferiores, disfunção autonômica, sintomatologia de pares cranianos e acometimento da musculatura bulbar e respiratória⁵.

Alguns pacientes tendem a melhorar dessa síndrome após quimioterapia bem-sucedida. O câncer de pequenas células, associado às imunoglobulinas antineuronais (Anti-Hu, Anti-CRMP5 e ANNA-3), pode levar a encefalomielite límbica e do tronco cerebral. Por fim, alguns indivíduos podem cursar com alterações hematológicas durante a evolução da doença, apresentando tromboflebite venosa migratória (síndrome de Trousseau), coagulopatia e trombozes, bem como coagulação intravascular disseminada (CIVD), endocardite trombotica, anemia, granulocitose e leucoeritroblastose⁵.

Diagnóstico

Devido à semelhança clínica com diversas outras doenças, o diagnóstico do câncer de pulmão pode apresentar desafios consideráveis. O médico deve estar atento, durante o exame físico, a possíveis comprometimentos do sistema cardiorrespiratório, bem como à presença de linfonodos satélites supraclaviculares durante a palpação dos gânglios cervicais e supraclaviculares².

É válido ressaltar que a presença desses linfonodos aumentados já indica, em muitos casos, uma doença em estágio avançado². Entretanto, a confirmação diagnóstica é obtida apenas por meio da coleta de uma amostra tecidual em indivíduos com clínica suspeita. Quando há suspeita ou confirmação de metástase, a biópsia deve ser realizada preferencialmente no sítio metastático, utilizando agulha grossa para garantir a obtenção de material adequado para análise histopatológica².

As técnicas de obtenção minimamente invasivas incluem biópsia brônquica ou transbrônquica durante broncoscopia tanto por fibra óptica quanto por aspiração com agulha fina, além de biópsia percutânea orientada por ultrassonografia (USG) e biópsia guiada por USG endobrônquica (EBUS). A escolha do método de obtenção do material depende diretamente da localização da lesão. Amostras de linfonodos podem ser obtidas por ultrassonografia endoscópica transesofágica (EUS) ou por EBUS, e em alguns casos, quando os recursos não estão disponíveis, a biópsia pode ser realizada às cegas².

Uma doença palpável já é indicativa de biópsia cutânea. Na suspeita de lesão metastática, a biópsia pode ser obtida por via percutânea a partir da massa de tecido, de lesões ósseas líticas, medulares, pleurais ou hepáticas, além da coleta de células adequadas de um derrame pleural maligno. Nesses casos, se a

toracocentese inicial for negativa, ela deve ser repetida. Embora a maioria dos derrames pleurais seja ocasionada pela neoplasia, com presença de um exsudato sanguinolento, algumas formas podem ter origem parapneumônica².

O valor diagnóstico da biópsia depende da acessibilidade, do tamanho e do tipo do tumor, bem como da técnica empregada e da experiência do profissional. As lesões centrais, comumente associadas ao câncer de pulmão de pequenas células (CPPC), ao carcinoma de células escamosas e às lesões endobrônquicas, são de fácil diagnóstico por broncoscopia. Já as lesões periféricas, como ocorre em alguns tipos de carcinoma de pulmão não pequenas células (CPNPC) e no adenocarcinoma, são diagnosticadas por biópsia transtorácica⁵.

Estadiamento

O estadiamento envolve a determinação da localização primária do tumor, bem como a identificação de sítios metastáticos, permitindo avaliar anatomicamente a extensão e a progressão da neoplasia. O estadiamento fisiológico, por sua vez, analisa a resposta e a resistência do organismo frente ao tumor e aos tratamentos antineoplásicos. A avaliação do estadiamento inicia-se com uma anamnese detalhada, seguida de um exame físico minucioso, contemplando tanto aspectos clínicos quanto funcionais e metabólicos. Esse processo permite selecionar adequadamente os candidatos à ressecção cirúrgica e identificar os casos inoperáveis que se beneficiarão de tratamento adjuvante, como quimioterapia e/ou radioterapia⁵.

O estadiamento adequado proporciona um melhor entendimento da doença², possibilita a escolha terapêutica mais eficaz e evita procedimentos desnecessários⁵. A progressão tumoral é inversamente proporcional à sobrevida do paciente. Dentro do arsenal diagnóstico, podem ser empregados exames como radiografia e tomografia computadorizada (TC) de tórax e abdome superior, para avaliação do parênquima hepático e das glândulas suprarrenais. Embora a radiografia não seja recomendada para rastreamento, ela é capaz de fornecer informações anatômicas sobre o tamanho, formato, densidade e localização do tumor, além da relação com estruturas mediastinais².

Já a TC oferece imagens mais detalhadas da anatomia e da invasão tumoral em vértebras e estruturas mediastinais. A ressonância magnética (RM) é reservada para casos em estágios I ou II, diante de novos sintomas neurológicos em estágios III e IV, ou ainda nos casos de câncer de pulmão de pequenas células (CPPC) e tumor de Pancoast, devido ao crescimento insidioso em direção ao sistema nervoso central. O acometimento linfonodal é um dos principais parâmetros no estadiamento e na definição terapêutica. A presença de linfonodos mediastinais comprometidos é observada em cerca de 26% a 32% dos pacientes no momento do diagnóstico².

No entanto, é importante considerar que processos infecciosos e inflamatórios também podem causar

linfonodomegalia. A adenopatia mediastinal é definida pela presença de linfonodos com diâmetro superior a 1 cm nas imagens tomográficas axiais. Na ausência dessa condição, o estadiamento N2/N3 é improvável. Quando há suspeita de acometimento linfonodal, o próximo passo inclui métodos como ultrassonografia endobrônquica (USEB), mediastinoscopia cervical, ultrassonografia endoscópica ou videotoracoscopia (VATS), com o objetivo de confirmar ou descartar metástases antes da definição da terapia principal. A tomografia computadorizada consiste em um exame muito sensível, com porcentagem de 57 a 79% durante a inspeção de linfonodos mediastinais, sendo 56% seu valor preditivo positivo².

O tamanho não é muito avaliado quanto à possível existência de metástase, mas, de fato, quanto maior o tamanho do gânglio, maior a chance de haver mutação metastática (70%); porém, mesmo aqueles pequenos têm sim alguma chance de evoluir com metástase (7 a 15%). O PET é um exame que avalia o metabolismo celular da glicose, sendo capaz de avaliar o tamanho local da neoplasia, bem como colônias insidiosas longe do sítio alvo². Sabemos que uma neoplasia é capaz de ser autossuficiente nos seus sinais de crescimento, promove metabolismo celular com uma grande absorção de glicose e conversão em lactato mesmo em concentrações adequadas de O₂, e garante angiogênese sustentada de modo a receber maior aporte de nutrientes⁴. O consumo exagerado de glicose e o maior metabolismo celular também são observados em outras condições, como processos inflamatórios².

Essa via de fermentação com formação de lactato mesmo em concentrações ideais de O₂ leva o nome de efeito Warburg. A tomografia por emissão de pósitrons é realizada com a injeção de um composto à base de F-fluorodesoxiglicose, que consiste em um derivado da glicose incapaz de ser metabolizado pelas células, e, apesar de não ser metabolizado, ainda assim é capturado por elas. Vale lembrar que nem todas as neoplasias cursam com positividade, mas grande parte delas sim⁴.

Apesar de suas características, a FDG-PET não é usada para o diagnóstico do CP, mas para a confirmação de nódulos, bem como servir como complemento do estadiamento. Associada à TC, é capaz de elevar tanto a especificidade quanto a sensibilidade, garantindo melhor classificação do tumor e seu tratamento². Um valor de captação maior ou igual a 2,5 é um grande indicio de neoplasia².

Os falsos negativos podem ocorrer em pacientes diagnosticados com diabetes mellitus, em lesões com tamanho menor que 8 mm, visto que o exame é mais eficaz em identificar lesões maiores que 15 mm, e em tumores de crescimento indolente, já que o principal mecanismo do exame é avaliar as células em processo de divisão rápida, que acabam por consumir em grandes quantidades o F-FDG, originando as zonas quentes².

Os falsos positivos, como comentado, ocorrem em doenças infecciosas e granulomatosas, como na infecção pelo bacilo de Koch⁵. Durante a avaliação, podem ser empregados exames invasivos, como a

mediastinoscopia cervical, mediastinotomia, ultrassonografia endobrônquica e ultrassonografia endoscópica. A primeira citada é realizada nos pacientes candidatos à cirurgia com aumento de gânglios paratraqueais e gânglios subcarinais⁵. Se houver também planejamento de pneumectomia, sítio primário com localização proximal e alto risco para a ressecção, tem alto valor preditivo negativo, não apresentando grandes complicações⁵.

A mediastinoscopia é empregada visando biopsiar linfonodos bilaterais nos níveis 2 a 4 (paratraqueais) e nível 7 (subcarinais). Se não houver comprometimento linfonodal, esse procedimento é seguido de ressecção. A mediastinotomia é um procedimento cirúrgico que envolve a ressecção do anel cartilaginoso da segunda articulação esternocostal, visa o acesso às estruturas mediastinais e tem boa visibilidade da janela aortopulmonar, bem como dos gânglios anteriores².

A ultrassonografia endobrônquica tem alta sensibilidade, devendo ser combinada ao estadiamento cirúrgico para garantir maior acurácia sobre a presença de sítios metastáticos mediastinais, evitando a realização de procedimentos desnecessários, como toracotomias. O acometimento de linfonodos dos níveis 5-6 e 8-9 é bem avaliado pela técnica de VATS. Como foi comentado, o CP evolui facilmente com M1b, isto é, presença de sítios metastáticos. A avaliação dessa condição é reservada a casos suspeitos, baseando-se no resultado da imagem, porém com confirmação diagnóstica apenas após a obtenção do tecido².

A presença de metástases cerebrais é melhor avaliada quando se emprega a ressonância magnética. Porém, esse exame também apresenta bons resultados para a avaliação de tumores localizados no sulco posterior, analisando se houve ou não acometimento do plexo braquial².

Apesar dos pesares, as suspeitas de metástases ainda se baseiam em uma boa anamnese associada a exames físicos e, caso esses sejam indicativos, o paciente poderá ser encaminhado a estudos mais específicos⁵. Para o câncer de pulmão de não pequenas células o estadiamento pode ser realizado pelo tumor-node-metastasis ou classificação TNM para os mais próximos⁵.

Esse sistema de classificação é baseado em um banco de dados colhido de uma gama de pacientes com a moléstia em questão, sendo que a letra T é respectiva ao tamanho da neoplasia primária, a letra N é referente ao acometimento de gânglios linfáticos regionais e, por fim, o M descreve se ocorre ou não colonização metastática⁵.

A combinação desses é capaz de estadiar o paciente em diferentes grupos. Os CPNPC T1 são aqueles menores ou iguais a 3 cm, e esses pacientes costumam apresentar um melhor prognóstico quando comparados àqueles com números maiores. T1a refere-se a tumores menores ou iguais a 1 cm, T1b àqueles maiores ou iguais a 1 cm e menores que 2 cm, e T1c àqueles maiores que 2 cm, mas menores ou iguais a 3 cm. T2 indica neoplasia com tamanho maior que 3 cm e menor ou igual a 5 cm,

ou aquele com acometimento de brônquio-fonte maior ou igual a 2 cm da carina na porção distal, ou com invasão da pleura visceral, ou ainda aqueles acompanhados de atelectasias e pneumonia obstrutiva. T2a são aqueles maiores que 3 cm e menores ou iguais a 4 cm, e T2b são aqueles maiores que 4 cm, mas menores ou iguais a 5 cm².

Tumores maiores que 5 cm e menores que 7 cm já se encaixam na escala T3, junto com a doença que tem crescimento invasivo na parede torácica, músculo do diafragma e com mais de um nódulo no mesmo lobo pulmonar. Os tumores na escala T4 acabam por colonizar não só o pulmão, mas também as demais estruturas do mediastino, como coração, esôfago, grandes vasos e traqueia, bem como podem apresentar colonização multinodal no mesmo pulmão. A escala de acometimento de linfonodos inicia com tumores N0, esses que não apresentaram mutação metastática para nenhuma cadeia².

Os N1, por sua vez, já apresentam colonização em gânglios peribrônquicos e/ou hilares ipsilaterais, além de gânglios intrapulmonares. O N2 já caracteriza aquela neoplasia com metástase para cadeias mediastinais ou subcarinais, e, por fim, N3 é referente à agressão de gânglios contralaterais, desde os hilares até os escalenos ou supraclaviculares. Por fim, o M, referente às metástases, classifica a neoplasia como M0 quando não ocorreu mutação metastática, e M1a àquela que cursa com derrame pleural, além de nódulos no pericárdio, pleuras ou pulmão contralateral. O M1b já é referente à metástase à distância, então, nesses casos, ocorre colonização para o tecido ósseo, parênquima hepático, glândulas suprarrenais e estruturas do sistema nervoso central².

Um terço dos indivíduos tem doença localizada⁵, um exemplo seria T1bN0M0, e podem ser submetidos tanto à radioterapia quanto à ressecção cirúrgica. Porém, a outra parte da população, com doença mais avançada, comumente já se encontra nessa fase no momento do diagnóstico⁵, isso seria hipoteticamente T3N2M1b, e necessitaria de outro método de tratamento⁵. Os indivíduos com câncer de pulmão de pequenas células podem ser avaliados pelo sistema TNM ou pelo sistema do *Veterans Administration*, esse que consiste em outro método capaz de avaliar desde doenças limitadas até maiores lesões².

Doenças limitadas referem-se às doenças com acometimento apenas do hemitórax ipsilateral, estando dentro dessas condições o envolvimento dos gânglios supraclaviculares contralaterais, nervo laríngeo recorrente e síndrome da veia cava superior. As doenças extensas, por sua vez, enquadram principalmente aquelas com metástases, estando relacionadas a derrame pleural, colonização do pulmão contralateral e coração, sendo que a radioterapia não é recomendada nem eficaz nesses casos⁵.

A maioria dos pacientes está em DE quando são diagnosticados. Boa parte dos pacientes diagnosticados com câncer de pulmão costumam apresentar, concomitantemente à neoplasia, outras doenças devido

ao tabagismo, podendo incluir doenças cardiovasculares⁵, como HAS, aneurismas e aterosclerose⁴, além de doença pulmonar obstrutiva crônica. No manejo do risco cirúrgico e pré-operatório, todos os outros distúrbios deverão ser corrigidos a fim de garantir melhor resposta ao tratamento e menor risco de vida⁵.

Assim, deverão ser corrigidas, se presentes, condições como anemia, distúrbios dos eletrólitos, arritmias, infecções, entre outras. Esses pacientes devem ser intensivamente estimulados a cessar o tabagismo, bem como podem iniciar fisioterapia torácica. Os resultados obtidos, como volume expiratório forçado em 1 segundo maior que 2 L, já são capazes de permitir uma pneumonectomia, sendo que um VEF1 maior apenas que 1,5 L, devido às capacidades pulmonares, torna o paciente candidato apenas à lobectomia. Os limítrofes, isto é, aqueles com função mínima, que apresentam uma doença ainda ressecável, poderão ser avaliados com teste do esforço cardiopulmonar, o qual visualiza o $VO_2\text{max}$ ⁵.

Resultados menores que 15 mL/kg.min tendem a complicar mais no pós-operatório. Os pacientes com grande comprometimento funcional são submetidos apenas a ressecções limitadas, embora esses casos estejam relacionados à recidiva da doença e a um pior prognóstico. De acordo com as diretrizes impostas pelo Colégio Americano de Cardiologia e pela Associação Americana do Coração, frente a um episódio de IAM em período menor que 3 meses há contraindicação absoluta para cirurgias no tórax, visto que boa parte desses doentes perecerá devido a um novo episódio⁵.

A contraindicação relativa ocorre em quadros nos 6 meses anteriores. Contraindicações também incluem débito cardíaco menor que 40%, hipertensão pulmonar, VEF1 menor que 1 L, arritmia não controlada e PCO_2 em repouso maior que 45 mmHg⁵.

Tratamento

Tratamento do CPNPC I e II

O câncer pulmonar de não pequenas células pode ser tratado de maneira completa no âmbito da ressecção cirúrgica associada à dissecação de gânglios próximos, o que já aumenta a sobrevida desses pacientes no longo prazo². Essa técnica deve ser realizada por um cirurgião competente e exclusivamente nos doentes capazes de tolerar os efeitos do procedimento, isto é, aqueles com estadiamento fisiológico normal⁵.

Para as doenças limitadas anatomicamente a apenas um lobo pulmonar, os pacientes deverão realizar preferencialmente uma lobectomia com a amostragem dos gânglios mediastinais, sendo recomendado o tecido nodal 2R, 4R, 7, 8 e 9 para as neoplasias situadas à direita, e as estações 4L, 5, 6, 7, 8 e 9 para as do lado esquerdo. Essas mesmas estações deverão ser removidas no âmbito de uma linfadenectomia mediastinal². Vale ressaltar que o estadiamento patológico só é possível com a coleta dessas amostras.

Os gânglios hilares são comumente enviados para exame Patológico, embora seja sempre útil a dissecação

dos gânglios de nível 10. Uma análise clínica evidenciou que pacientes submetidos à dissecação completa dos gânglios mediastinais tiveram uma taxa de sobrevida de até quatro anos².

Foram observadas taxas maiores de sobrevida quando o procedimento é realizado por cirurgiões competentes e experientes, bem como quando realizado em grandes centros cirúrgicos. A extensão da cirurgia está de acordo com os dados obtidos na exploração. Para o estágio IA, a lobectomia foi associada a menor taxa de recidiva e, conseqüentemente, a uma melhora da sobrevida².

Para pacientes com condições mais frágeis, como comprometimento da reserva pulmonar, procedimentos menos invasivos, como a segmentectomia, podem ser uma boa opção. Frente à existência de massas tumorais localizadas na porção central, a pneumonectomia pode ser bem aplicada, porém só deve ser realizada nos pacientes com excelente reserva pulmonar⁵.

A radioterapia estereotáxica consiste em um tratamento local bem tolerado, com bons números iniciais², porém, quando realizada no pós-operatório de pacientes submetidos à cirurgia com margens negativas, não demonstrou nenhum grande benefício. Pode ser realizada como terapia curativa naqueles indivíduos não adequados à cirurgia ou para os que se recusaram a realizar o procedimento².

A realização da quimioterapia em pacientes em estágios II ou III apresentou uma melhora na sobrevida, porém, no estágio IA, ela esteve relacionada à piora do quadro, havendo também piora naqueles com capacidade funcional debilitada².

Esses dados nos mostram que seu uso deve ser reservado a doenças mais avançadas, como nos estágios II e III. Caso seja necessária a realização da QT, ela deve ser iniciada em um período de 6 a 12 semanas no pós-operatório, devendo o paciente estar apto ao tratamento, que deve ser realizado em até quatro ciclos, com cisplatina ou carboplatina (para pacientes renais com contraindicação à cisplatina)².

Uma metanálise ponderou a realização da QT neoadjuvante, principalmente quando o tumor não está no sulco superior. Os dados mostraram que os pacientes submetidos à neoadjuvante tiveram procedimentos menos invasivos e, até mesmo, doenças antes inoperáveis passaram a ser ressecáveis, com sobrevida de 5 anos. Esses dados, porém, são semelhantes aos obtidos com a QT adjuvante, e por isso o emprego deve ser discutido com o cirurgião².

Os pacientes submetidos à ressecção apresentam elevado risco de recidiva, geralmente precoce, bem como são suscetíveis ao desenvolvimento de uma segunda neoplasia primária. Assim, deverão ser acompanhados periodicamente com exames de imagem, sendo essa a forma de triagem mais adequada até o momento⁵.

Tratamento do CPNPC estágio III

Para os pacientes diagnosticados com CPNPC em estágio III, estes deverão ser submetidos à combinação

de terapias. A classificação IIIA é referente à doença N2, isto é, acometimento de linfonodo mediastinal não volumoso ou volumoso. Essa classificação necessita que o gânglio dominante seja maior que 3 cm de diâmetro no menor eixo, com agrupamento de gânglios menores, acometimento linfonodal extracapsular ou envolvimento de duas ou mais estações⁵.

Essa distinção é essencial para a seleção dos candidatos à cirurgia aberta ou à cirurgia após tratamento neoadjuvante. A terapia nesses pacientes é muito controversa, não existindo uma “estrela Polaris” como diretriz, e apesar do grande arsenal que pode ser empregado nesses casos, é verdadeiro que nenhum desses métodos é capaz de realmente curar esses pacientes⁵.

A cirurgia isolada em pacientes IIIA, IIIB e IV não é realizada com frequência. Quando ocorre metástase em estruturas do SNC, a ressecção pode ser realizada para melhora da qualidade de vida e até mesmo da sobrevida, sendo que o sítio primário será abordado de acordo com seu estadiamento T e N. Mesmo com a remoção do tumor, o prognóstico desses pacientes é sombrio. Tem sido estudado o emprego de paclitaxel e carboplatina; porém, a diferença de sobrevida foi de 21 meses para os que realizaram QT, em comparação aos que não realizaram⁵.

Para os pacientes do grupo IIIA, a pneumonectomia tem piores resultados, sendo que a melhor taxa de sobrevida foi observada nos pacientes submetidos à quimiorradioterapia de indução seguida de lobectomia². Um subgrupo distinto de pacientes do estágio III é referente àqueles com doença localizada no sulco superior. Esses pacientes evoluem com o sítio primário no ápice pulmonar e comumente apresentam invasão do segundo ao terceiro arco costal, bem como de outras estruturas, como os vasos subclávios, corpos vertebrais e o plexo braquial².

Esses pacientes são enquadrados na síndrome de Pancoast, que se refere ao conjunto de sinais de dor no deltoide ou tórax com irradiação para a região cervical, podendo também irradiar para a porção ulnar da mão. Quando ocorre acometimento dos nervos simpáticos paravertebrais, a síndrome de Horner se faz presente, caracterizada por enftalmia, ptose, miose e anidrose⁵.

Nesse grupo, devem ser realizadas RM associada à TC, de forma a preparar o procedimento cirúrgico. Após a cirurgia, o paciente deverá receber terapia neoadjuvante com quimiorradioterapia².

Tratamento de doença metastática

Muitos dos pacientes com o CPNPC já apresentarão, no diagnóstico inicial, uma doença avançada no estágio IV, sendo que mesmo aqueles com desenvolvimento inicial, durante a apresentação, infelizmente acabarão por recidivar, bem como desenvolver metástases⁵. A doença IV, comumente, não apresenta cura, e a qualidade de vida do indivíduo é muito reduzida, devendo ser informada de maneira empática e real sobre o diagnóstico e os tratamentos disponíveis aos pacientes e seus familiares².

A tomada de decisão nesses casos deve ocorrer entre os profissionais de saúde e o paciente, com estabelecimento de expectativas reais². A terapia padrão se dá pela administração de analgésicos no alívio da dor para a melhora da qualidade de vida, e em alguns casos, o controle da dor está relacionado ao aumento da expectativa de vida. Além dos analgésicos, são realizadas também radioterapia e quimioterapia, sendo esta citotóxica, imunoterapia ou terapia-alvo, escolhida com base no subtipo molecular da doença e seu diagnóstico².

A terapia sistêmica, nesse caso, previne a progressão tumoral e, mesmo não atingindo a cura, garante melhora do estado geral e maior sobrevida desses pacientes⁵. A paliatividade desses pacientes já deve ser empregada no momento do diagnóstico. O cuidado, então, passa a ter uma abordagem mais ampla, abordando tanto os aspectos da doença propriamente dita quanto questões sociais, espirituais e psicológicas do paciente e seus familiares, visando o alívio do sofrimento e melhor manejo durante o tratamento ativo⁶.

A quimioterapia realizada com platina associada a outra droga foi associada a melhora na qualidade de vida. Quando adicionado o bevacizumabe, anticorpo monoclonal contra o receptor do fator de crescimento endotelial vascular, associado a paclitaxel e/ou carboplatina, os pacientes apresentaram melhores resultados quando comparados aos usuários apenas de paclitaxel e/ou carboplatina. Os pacientes com doenças avançadas não ressecáveis tiveram melhores resultados quando realizada indução de quimioterapia e radioterapia⁵.

Adicionalmente, pode-se estudar a biologia molecular durante o estadiamento, visando a criação de modelos apropriados para o tratamento. Foram criados marcadores preditivos contra o EGFR e a proteína ALK. Os esforços são dirigidos a mutações específicas da doença daquele indivíduo. As mutações no receptor do fator de crescimento epidérmico apresentam resposta exagerada aos inibidores de tirosina quinase. As terapias dirigidas, associadas às já padronizadas, auxiliam na compensação da toxicidade e garantem melhor desfecho. Para as mutações em EGFR, foi aprovado o uso de gefitinibe, e vêm sendo estudados o uso de anticorpos anti-PD-1 e anti-PD-L1⁵.

Tratamento do câncer de pulmão de pequenas células

O câncer de pulmão de pequenas células, como falado, é um subtipo de CP altamente agressivo, tem uma rápida progressão, bem como taxa de crescimento elevada. As mutações metastáticas nessa doença tendem a ocorrer também em estágios mais precoces da doença. Os pacientes não costumam ser candidatos à intervenção cirúrgica, já que, mesmo na vigência de margens livres, essa doença frequentemente evolui com metástase oculta⁵.

Recomendações recentes do *American College of Chest Physicians* pautaram a ressecção nos pacientes em estágio clínico I após estudo completo sobre a presença

de colonização em sítios distantes e invasão mediastinal, porém a quimioterapia adjuvante ainda deverá ser aplicada².

Focando um pouco na quimioterapia, essa deve ser ciclada em 4 a 6 ciclos, sendo à base de cisplatina, carboplatina ou platina. Para os intolerantes ao esquema à base de platina, pode ser realizado esquema à base de ciclofosfamida, doxorubicina e vincristina. As doenças limitadas têm uma sobrevida de 12 a 20 meses, sendo de 7 a 11 meses para os portadores de doença extensa, mesmo com boa taxa de resposta já na terapia de primeira linha. A recidiva se faz presente em boa parte dos pacientes e, quando presente, está associada à resistência à terapia base⁵.

De fato, são poucos aqueles com essa moléstia que ultrapassam os 5 anos de sobrevida, sendo que o pior prognóstico vem daqueles com recidiva precoce, sendo considerados doentes portadores de doença resistente à QT. Os portadores de doença sensível têm melhor sobrevida e são os indivíduos que apresentam recidiva em um período maior que três meses, podendo ser estudados quanto ao emprego de terapia de segunda linha, com o uso principalmente de Topotecana por administração VO ou EV, embora essa tenha sido associada à declínio da qualidade de vida⁵.

A radioterapia torácica é padrão na doença em estágio limitado. Estudos ponderaram aumento em 3 anos da taxa de sobrevida quando essa foi associada à quimioterapia, porém a sobrevida acima de 5 anos ainda é baixa. A radioterapia é combinada frequentemente à cisplatina e etoposídeo, tendo maior toxicidade quando associada à terapia com antraciclina⁵.

A quimiorradioterapia concomitante tem melhores resultados e maior eficácia, porém está diretamente associada à esofagite e até mesmo à toxicidade hematológica. A radioterapia torácica é realizada nos primeiros dois ciclos da QT; quando não possível esse esquema, deverá ser realizada junto com a quimioterapia de indução, visto que o atraso na realização desta está associado a menor eficácia⁵.

É empregada de maneira fracionada, com 1,5 Gy duas vezes ao dia; porém, apesar de sua eficácia, está associada à esofagite e maior toxicidade pulmonar. O esquema padrão, apesar dos pesares, é de doses de 45 Gy em frações de 1,5 Gy duas vezes ao dia durante 30 dias. A irradiação craniana profilática é considerada em todos os pacientes com CPPC, desde os com doença limitada até os com doença extensa e boa resposta à terapia de primeira linha⁵.

Estudos evidenciaram que essa prática reduziu a metástase para estruturas do SNC, prolongando assim a sobrevida desses pacientes. Contudo, como nem tudo são flores, essa prática está associada a déficits de cognição, mas não foi possível diferenciar se se tratava de um efeito colateral ou apenas um processo de senilidade e senescência⁵.

4. CONCLUSÃO

O câncer de pulmão permanece sendo uma das principais causas de morte por câncer no mundo, com

prognóstico relacionado ao estágio em que a doença é diagnosticada. A elevada letalidade observada na maioria dos casos decorre, em grande parte, do crescimento silencioso do tumor, da ausência de sintomas nas fases iniciais e do consequente atraso no diagnóstico.

A análise da patogênese da doença, associada aos fatores de risco ambientais, ocupacionais e genéticos, evidencia o tabagismo como o principal fator modificável envolvido no desenvolvimento do câncer de pulmão. Ainda assim, a influência da predisposição genética e de outras exposições ambientais não pode ser negligenciada. A diversidade histológica e molecular da neoplasia pulmonar contribui para a complexidade do diagnóstico e do tratamento, ao mesmo tempo em que permite estratégias terapêuticas mais direcionadas, especialmente com o avanço das terapias-alvo e da imunoterapia.

Nesse cenário, o rastreamento por tomografia computadorizada de baixa dose em populações de alto risco demonstrou impacto positivo na redução da mortalidade específica, ao possibilitar a identificação da doença em estágios iniciais, quando ainda há maior potencial de tratamento curativo. Contudo, essa estratégia deve ser aplicada de forma criteriosa, respeitando critérios bem estabelecidos, considerando os riscos de falsos positivos, sobrediagnóstico, intervenções desnecessárias e os custos envolvidos.

Assim, o rastreamento precoce do câncer de pulmão, quando corretamente indicado e associado a medidas efetivas de cessação do tabagismo, educação em saúde e acesso adequado ao diagnóstico e tratamento, constitui uma ferramenta relevante para a melhoria do prognóstico. O enfrentamento dessa neoplasia exige uma abordagem integrada, baseada em evidências, que contemple não apenas o aumento da sobrevida, mas também a preservação da qualidade de vida dos pacientes.

5. REFERÊNCIAS

- [1] American College of Surgeons. Advanced Trauma Life Support (ATLS®): student course manual. 11th ed. Chicago: ACS; 2024.
- [2] Townsend CM Jr, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL. Sabiston textbook of surgery: the biological basis of modern surgical practice. 21st ed. Philadelphia: Elsevier; 2022.
- [3] Instituto Nacional de Câncer (BR). Câncer de pulmão [Internet]. Brasília: INCA; 2022 [cited 2025 Oct 6]. Available from: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/pulmao>
- [4] Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins patologia básica. 10ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2018.
- [5] Loscalzo J, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. Harrison's principles of internal medicine. 21st ed. Porto Alegre: AMGH; 2022.
- [6] Brasil. Ministério da Saúde; Instituto Nacional de Câncer. Cuidados paliativos oncológicos: controle de sintomas [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2001 [cited 2025 Oct 13]. Available from: https://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/inca/manual_cuidados_oncologicos.pdf