

**Artigo original**

## **Manifestações clínicas do câncer de pulmão.**

Clinical manifestations of lung cancer.

*Gunther Kissmann<sup>1</sup>, Rafael Klas da Rocha Leal<sup>1</sup>, Carlos Alberto de Barros Franco<sup>1</sup>.*

### **RESUMO**

Atualmente, o diagnóstico de câncer pulmonar tem sido realizado de forma tardia, dificultando abordagens terapêuticas e comprometendo seu êxito. Entretanto, o paciente portador de câncer pulmonar, com grande frequência, apresenta sinais e sintomas como tosse, perda ponderal e dispnéia à época do diagnóstico, ou mesmo antes deste ser feito. Em pacientes com maior grau de risco, como tabagistas, portadores de DPOC e maiores de 40 anos, a valorização e investigação apurada de sinais e sintomas pode alterar o curso da doença, aumentando o êxito terapêutico.

**Descritores:** neoplasias pulmonares, sinais e sintomas respiratórios.

### **ABSTRACT**

Actually, the diagnosis of pulmonary cancer has been made in a delayed form, making it harder to treat and compromising its success. However, the pulmonary cancer patient with great frequency presents signals and symptoms as cough, weight loss and dyspnea at the moment of the diagnosis, or even before it is being done. In greater cancer risk patients, as history of smoking, COPD and more than 40 years, an refined inquiry and valuation of signals and symptoms can modify the course of the illness, increasing therapeutical success.

**Keywords:** lung neoplasms, respiratory signs and symptoms.

### **INTRODUÇÃO**

Para o ano de 2008, o Instituto Nacional de Câncer (INCA) estimava a ocorrência de 27.270 novos casos de câncer de pulmão no Brasil.

Destes, 3.390 entre a população do estado do Rio de Janeiro, traduzida em uma proporção aproximada de 21 casos por 100.000 habitantes deste estado.

Excluindo-se tumores de pele não melanoma, o grupo dos tumores pulmonares apresenta-se como o terceiro de maior frequência no território nacional.

Estes pacientes geralmente apresentam sintomas múltiplos, respiratórios e constitucionais, entretanto, entre a apresentação de um sintoma até o diagnóstico de câncer pulmonar pelo médico, tempo precioso se passa.

No Brasil, entre pacientes com carcinoma bronquioloalveolar, o tempo médio para busca de atendimento em ambulatório por parte dos pacientes foi de 10,27 meses.<sup>1</sup>

Em uma revisão de casos na Suécia, entre 1997 e 1998, o tempo decorrido entre o início de sintomas e a primeira visita a um médico foi de 43 dias. Em média, 56 dias eram decorridos entre a consulta inicial e a realização de uma radiografia de tórax. Mesmo quando os pacientes apresentavam sintoma compatível com câncer pulmonar, este não era uma das hipóteses diagnósticas de médicos generalistas.<sup>2</sup>

Teoricamente, o câncer de pulmão inicia-se a partir de uma única célula maligna, que passa a ter seguidas e ilimitadas divisões celulares. É estimado que 1 cm do tumor represente um bilhão de células, formadas a partir de trinta duplicações seguidas. Apesar do número de células cancerosas, neste momento, sua identificação é difícil, dado à pouca acuidade de exames mais difundidos e disponíveis, como a radiografia simples de tórax.<sup>3</sup>

Assim, antes de gerar sintomas, um nódulo pulmonar pode crescer por um considerável período de

1. Clínica Barros Franco - Consultoria em Aparelho Respiratório. Curso de Pneumologia da Escola Médica de Pós-graduação da PUC-Rio. Serviço de Pneumologia, Endoscopia Respiratória e Distúrbios do Sono da Casa de Saúde São José.  
Não há conflito de interesse.

**Endereço para correspondência:** Alberto de Barros Franco. Rua Macedo Sobrinho, 8/203, CEP 22271-080, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.  
E-mail: clinica@barrosfranco.com.br.

tempo, potencialmente disseminando células para fora do pulmão.

No entanto, à época do diagnóstico de câncer pulmonar, em média 80 de cada 100 pacientes já apresentam doença em estágio inoperável. Esta realidade gera graves reflexos nas taxas de mortalidade.

Em levantamento entre 2000 e 2006, em hospital universitário no interior do Brasil, dentre 131 pacientes tratados, 34,4% apresentavam metástases no momento do diagnóstico, vários com múltiplos órgãos afetados. A sobrevida global, em cinco anos, foi de 25,0% e, em pacientes não tratados, a sobrevida média foi de 4 meses após o diagnóstico.<sup>4</sup>

Os sintomas iniciais de apresentação do câncer pulmonar são não específicos, o que pode levar a hipóteses diagnósticas atribuíveis a causas benignas; entretanto, o uso de anamneses e investigações em pacientes com determinadas características, como maiores de 40 anos, histórico de tabagismo e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), poderia auxiliar em alterar o diagnóstico tardio.

Nestes pacientes com maior grau de suspeição quanto a tumor pulmonar, uma investigação cuidadosa, incluindo tomografia computadorizada de tórax e broncoscopia, deve ser realizada.<sup>5</sup>

Pacientes com tumor de pulmão costumam apresentar sintomas múltiplos, respiratórios e constitucionais, por vezes compondo síndromes paraneoplásicas. Contudo, a ocorrência destas síndromes não necessariamente impossibilita o tratamento com objetivo curativo.

À época do diagnóstico do câncer pulmonar, poucos pacientes apresentam-se assintomáticos, como descrito na Itália e na Suécia, onde de 1.277 e 364 pacientes, 13% e 7%, eram assintomáticos, respectivamente.<sup>6,7</sup>

Os sintomas iniciais de apresentação nos pacientes com câncer pulmonar podem ser respiratórios, sendo o sintoma mais comum a tosse, seguida por dispnéia, dor torácica e hemoptise.

Em outra série, nos Estados Unidos, de 678 pacientes com câncer pulmonar, à época do diagnóstico, 34% tinham sintomas sistêmicos inespecíficos, como anorexia, perda ponderal e fadiga, 32% tinham sintomas específicos correlatos ao sítio de metástase, 27% tinham sintomas relacionados ao tumor primário e apenas 6% dos pacientes eram assintomáticos.

O prognóstico do câncer pulmonar é relacionado ao tipo de sintoma apresentado. Houve melhor taxa de sobrevivência em 5 anos nos pacientes assintomáticos, 18%, do que naqueles com sintomas correlatos a tumor primário, 12%. Já entre pacientes com sintomas que indicavam doença metastática, nenhum completou 5 anos pós-diagnóstico com vida.<sup>8</sup>

### TUMOR PRIMÁRIO: SINAIS E SINTOMAS

O mais comum sintoma de apresentação, dentre pacientes com câncer pulmonar, é a tosse. Em São Paulo, entre pacientes com carcinoma bronquioloalveolar,

neoplasia bem diferenciada, que surge em brônquio periférico estendendo-se para o espaço aéreo distal, os principais sintomas foram: tosse 80%, expectoração 68,9% e dispnéia 60%.<sup>1</sup> (Quadro 1)

Quadro 1 - Frequência de sinais e sintomas iniciais de câncer de pulmão.

Tosse	8 - 75%	Hipocratismo digital	0 - 20%
Perda ponderal	0 - 68%	Febre	0 - 20%
Dispnéia	3 - 60%	Fraqueza	0 - 10%
Dor torácica	20 - 49%	Obstrução de veia cava superior	0 - 4%
Hemoptise	6 - 35%	Disfagia	0 - 2%
Dor óssea	6 - 25%	Sibilos e estridor	0 - 2%

A obstrução parcial ou total de vias aéreas, por tumor ou compressão por linfonodomegalia, facilita o desenvolvimento de complicações, como a pneumonia pós-obstrutiva, indutora de tosse.

Também são fatores que devem levar à suspeita de alterações nas vias aéreas, as exacerbações seguidas do DPOC, a dispnéia progressiva, o aumento de secreção e a identificação de ruídos adventícios unilaterais.<sup>9</sup>

Sibilos localizados sugerem obstrução do brônquio, enquanto que obstrução de vias aéreas mais calibrosas produzem estridor. Nestes casos, a análise da curva fluxo-volume pode ser útil na identificação de lesão de traquéia ou laringe.<sup>3</sup>

Em levantamento retrospectivo de pacientes com tumores pulmonares no Paraná, os sintomas mais frequentemente identificados foram: tosse 54%, dor torácica 35%, dispnéia 30%, expectoração purulenta 21%, perda ponderal 16% e hemoptise 13%.<sup>10</sup>

Episódios de hemoptise associados ao câncer pulmonar podem ser intensos, mas geralmente são leves e acompanhados de escarro, costumeiramente ocorrendo por dias seguidos.

A hemoptise maciça é pouco frequente, porém, ao ocorrer, tem taxa de mortalidade de 50% e é relacionada a carcinoma broncogênico.<sup>3</sup>

Tumores também podem apresentar necrose com cavitação, o que pode levar a quadro semelhante ao de abscesso pulmonar.

Deve-se atentar às queixas de dor ou o desconforto na caixa torácica, em especial a dor tipo pleurítica, possíveis indicadores de invasão tumoral, por vezes até à superfície pleural.

No Rio Grande do Sul, em uma série de 61 pacientes que passaram por tratamento cirúrgico de câncer pulmonar não pequenas células, 66% apresentavam hipocratismo digital (HD), à época da cirurgia.

Realizando acompanhamento pós-cirúrgico, foi observada redução do HD em 82% dos pacientes. Dos sete pacientes restantes, onde não ocorreu alteração ou houve aumento do HD, seis pacientes tiveram evolução pós-tratamento desfavorável. Assim, o não recrudescimento deste sinal poderia significar um prognóstico pós-tratamento ruim.<sup>11</sup>

## EXTENSÃO INTRATORÁCICA: SINAIS E SINTOMAS

A propagação intratorácica do câncer pulmonar, seja por extensão tumoral direta, seja por via linfática, pode produzir alterações causadas pelo envolvimento de tecidos nervosos (nervo laríngeo recorrente, frênico, plexo braquial, troncos simpáticos), tecidos da parede torácica, pleura e pericárdio, estruturas vasculares (veia cava superior) e estruturas viscerais (esôfago).

O acometimento do nervo laríngeo recorrente gera rouquidão e está associado à dificuldade de expectoração e aumento do risco de aspiração.

Esta invasão tecidual, encontrada em 2 a 18% dos pacientes com câncer pulmonar, é mais comum quando o tumor está situado à esquerda, dado o percurso do nervo próximo ao arco aórtico.

O nervo frênico, quando alterado, pode levar ao aumento do cansaço em pacientes com reserva pulmonar previamente diminuída, dado à disfunção diafragmática gerada.

A Síndrome de Claude-Bernard-Horner ocorre por conta do acometimento da cadeia simpática, sendo reconhecida pela tríade: miose da pupila com ptose palpebral ipsilateral e falta de transpiração facial.

Esta síndrome pode estar relacionada ao tumor de Pancoast, que ocorre no ápice dos lobos superiores do pulmão, próximo do plexo braquial, também podendo causar dor, alteração de temperatura cutânea, destruição óssea e redução da força muscular. Os carcinomas não pequenas células são as causas mais frequentes de tumor do sulco superior.

A invasão da parede torácica geralmente produz dor persistente, mal localizada, não relacionada à tosse ou respiração.

Em havendo dor de maior intensidade e melhor localizada, deve-se considerar metástase de arco costal ou invasão pleural, que chega a ocorrer em até 15% dos pacientes.

Ao início da invasão pleural, pode ocorrer dor tipo pleurítica, a qual pode recrudescer com o desenvolvimento de derrame pleural. Este, por sua vez, tornando-se volumoso, facilitando a ocorrência de dispnéia.

Nem todos os derrames pleurais de pacientes com câncer de pulmão são decorrentes de metástases pleurais. Deve-se, também, considerar obstrução linfática, o que gera derrame quiloso, pneumonite pós-obstrutiva ou atelectasia e infarto pulmonar.

Derrames pleurais exsudativos sero-sanguinolentos são mais associados a adenocarcinomas.<sup>3</sup>

De 46 a 75% das síndromes de veia cava superior (SVCS) são decorrentes de tumores pulmonares, dos quais o subtipo mais comumente associado à SVCS é o carcinoma de pequenas células.<sup>12,13</sup>

O desenvolvimento da SVCS ocorre por invasão direta do mediastino ou por linfonodomegalia paratraqueal.

A apresentação clínica da SVCS engloba turgência da vascularização venosa, podendo ser acompanhada de edema de membro superior, pescoço e torso. Pode,

ainda, ocorrer sensação de aumento do volume da cabeça, cefaléia, vertigem, sonolência, turvamento da visão, tosse e disfagia.<sup>12,14</sup>

A disfagia também pode ser oriunda da compressão extrínseca de linfonodomegalias subcarinais ou de invasão esofageana de tumores traqueais.

Em ocorrendo dispnéia, tosse, pulso paradoxal, estase jugular e aumento da área cardíaca, deve-se considerar metástase no pericárdio e derrame no pericárdio, que ocorre em até 30% das neoplasias pulmonares, independentemente ao tipo histológico original.<sup>3</sup>

## METÁSTASES EXTRATORÁCICAS: SINAIS E SINTOMAS

No câncer pulmonar, as metástases à distância são encontradas de forma mais frequente no fígado, ossos, glândulas suprarrenais, cérebro, linfonodos abdominais, medula espinhal e pele.

Em um hospital universitário do interior do Brasil, os principais sítios de metástases foram, em ordem de frequência: pulmões (23,6%), cérebro (16,0%), ossos (13,7%) e fígado (13,0%).<sup>4</sup>

Nos casos de linfadenopatias palpáveis derivadas de tumores pulmonares, a fossa supraclavicular é o sítio mais comum (15 a 20%), o que facilita o diagnóstico, devido à facilidade de acesso para realização de punção com aspiração por agulha fina (PAAF).

No caso das metástases ósseas, um quarto dos pacientes apresenta quadro algico, principal sintoma desta afecção, podendo haver também elevação dos níveis de fosfatase alcalina ou de cálcio sérico.

A metástase óssea é frequente, em especial no carcinoma de pequenas células, onde os corpos vertebrais costumam estar mais envolvidos, apresentando lesões osteolíticas.<sup>3</sup>

Já as metástases hepáticas podem levar a quadro de fraqueza e perda ponderal. Estas metástases, quando presentes, indicam pior prognóstico, e traduzem alterações laboratoriais ou icterícia, quando a doença já se encontra avançada.

Em autópsias, metástases supra-renais estão presentes em 25 a 40% dos pacientes com neoplasia pulmonar, mas a insuficiência de supra-renal é raramente observada clinicamente. Menos da metade das massas de adrenal são malignas, o que leva à necessidade de confirmação diagnóstica ao serem identificadas.<sup>3</sup>

Em média, as metástases intracranianas ocorrem em 10% dos pacientes com câncer pulmonar, e geralmente já estão presentes quando há identificação de metástases na medula espinhal.

A metástase cerebral pode produzir cefaléia, náusea e vômitos, sinais neurológicos focais, confusão mental e mudanças da personalidade.

Dentre os tumores primários que se apresentam com clínica de metástase cerebral, o sítio pulmonar é responsável por 70% das ocorrências,<sup>15</sup> sendo o tipo histológico de carcinoma de pequenas células o mais comum.

## SÍNDROMES PARANEOPLÁSICAS

Por vezes antecedendo o diagnóstico de câncer, as síndromes paraneoplásicas não guardam relação direta com o tamanho do tumor primário.

Podendo ser decorrentes da produção de substâncias ativas a partir do tumor, como citocinas, as síndromes paraneoplásicas podem também representar sinal de recorrência do câncer tratado.

Podem ser de natureza osteoarticular (hipocratismos digital, osteoartropatia hipertrófica), endócrino-metabólica (síndrome de Cushing, secreção inapropriada de hormônio antidiurético, hipercalcemia), hematológica (trombocitose, eosinofilia, púrpura), cardiovascular (tromboflebite migratória, endocardite não bacteriana), cutânea (*Acanthosis nigricans*, hipertricose lanuginosa, herpes zoster, dermatomiosite, esclerodermia), muscular (miopatias) ou neurológica (síndrome miastênica, encefalopatia límbica, polineuropatia, degeneração cerebelar, retinopatia e neuropatia autonômica).

Mais frequentemente associados ao carcinoma de células escamosas e ao adenocarcinoma, o baquetemanto digital e a osteoartropatia hipertrófica também podem ocorrer, em casos de carcinoma de pequenas células.

A síndrome de Cushing, oriunda da produção ectópica de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), pode ocorrer a partir do câncer tipo pequenas células.<sup>16</sup> Ocorrendo em mais de 50% dos pacientes com tumor pulmonar, esta é a mais comum produção hormonal ectópica entre esta classe de pacientes.<sup>17</sup>

Entretanto, manifestações clínicas da síndrome de Cushing, tais como fácies 'cushingóide', edema, fraqueza, desorientação, psicose, hiperglicemia e alcalose hipocalêmica, são infrequentes nos pacientes com tumor pulmonar.

Entre os pacientes com câncer pulmonar, 30 a 70% apresentam níveis elevados de hormônio antidiurético.<sup>16</sup> A apresentação de confusão mental,

crises convulsivas, rebaixamento do nível de consciência e coma, em pacientes com tumor pulmonar, pode ser consequência da secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIADH), a qual leva a baixo nível sérico de sódio e osmolaridade urinária elevada, com presença de sódio urinário alto. A SIADH tem ocorrência mais comum no câncer pulmonar tipo pequenas células.<sup>18,19</sup>

Mais frequentemente associada ao carcinoma de células escamosas, a hipercalcemia pode se apresentar com náusea, vômitos, constipação, poliúria, sede, desidratação e desorientação.

A incidência da hipercalcemia, nos pacientes com câncer pulmonar, varia de 2 a 6%, ao diagnóstico, e de 8 a 12%, ao longo do curso da doença.

Embora as metástases ósseas possam ser encontradas em pacientes com câncer pulmonar, a hipercalcemia é possivelmente explicada por níveis elevados de proteínas semelhantes ao paratormônio (PTH).<sup>16</sup>

A *Acanthosis nigricans* é uma alteração cutânea ou mucosa, caracterizada por hiperqueratose focal ou difusa, com hiperpigmentação. Estas alterações de etiologia indefinida parecem estar ligadas a fatores de crescimento, e podem recrudescer à quimioterapia.<sup>20</sup>

A síndrome miastênica é caracterizada por fraqueza muscular, predominantemente das cinturas, com dores e parestesias dos membros inferiores, respeitando os músculos extra-oculares. Embora a participação de músculos extraoculares seja rara, a ptose é frequentemente observada.<sup>21</sup> É provocada por alteração na liberação de acetilcolina, possivelmente por causa imunológica.

As síndromes paraneoplásicas neurológicas são pouco comuns, afetando até 5% dos pacientes com câncer pulmonar, aparentam se desenvolver a partir de mecanismos autoimunes e estão, quase exclusivamente, associadas a tumores de pequenas células.<sup>3</sup>

## REFERÊNCIAS:

- Jamnik S, Santoro IL, Borges EL, Silva WV, Uehara C. Características Clínicas, Diagnósticas e Laboratoriais de Portadores de Carcinoma Bronquioloalveolar. *Rev Bras Cancerologia* 2008;54(1):11-6.
- Corner J, Hopkinson J, Fitzsimmons D, Barclay S, Muers M. Is late diagnosis of lung cancer inevitable? Interview study of patients' recollections of symptoms before diagnosis. *Thorax* 2005;60:314-9.
- Uehara C, Jamnik S, Santoro IL. Lung Cancer. *Medicina Ribeirão Preto* 1998;31: 266-76.
- Novaes FT, Cataneo DC, Ruiz-Junior RL, Defaveri J, Michelin OC, Cataneo AJM. Câncer de pulmão: histologia, estágio, tratamento e sobrevida. *J Bras Pneumol* 2008;34(8):595-600.
- Colice GL. Detecting lung cancer as a cause of hemoptysis in patients with a normal chest radiograph. *Chest* 1997;111:877-84.
- Buccheri G, Ferrigno D. Lung cancer: clinical presentation and specialist referral time. *Eur Respir J* 2004;24:898-904.
- Koyi H, Hillerdal G, Branden E. A prospective study of a total material of lung cancer from a county in Sweden 1997-1999: gender, symptoms, type, stage, and smoking habits. *Lung Cancer* 2002;36:9-14.
- Carbone PP, Frost JK, Feinstein AR, Higgins GA, Selawry OS. Lung cancer: perspectives and prospects. *Ann Intern Med* 1970;73:1003-24.
- Spiro SG, Gould MK, Colice GL. Initial Evaluation of the Patient With Lung Cancer: Symptoms, Signs, Laboratory Tests, and Paraneoplastic Syndromes. *Chest* 2007;132:149S-160S.
- Barros JA, Valladares G, Faria AR, Fugita EM, Ruiz AP, Viana AGD, et al. Diagnóstico precoce do câncer de pulmão: o grande desafio. Variáveis epidemiológicas e clínicas, estadiamento e tratamento. *J Bras Pneumol* 2006;32(3):221-7.
- Moreira JS, Hass M, Moreira ALS, Fleck JF, Camargo JJP. Regressão do hipocratismos digital em pacientes com câncer de pulmão tratados cirurgicamente. *J Bras Pneumol* 2008;34(7):481-9.

12. Yellin A, Rosen A, Reichert N, Lieberman Y. Superior vena cava syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:1114-8.
13. Van Houtte P, De Jager R, Lustman-Marechal J, Kenis Y. Prognostic value of the superior vena cava syndrome as the presenting sign of small cell anaplastic carcinoma of the lung. *Eur J Cancer* 1980;16(11):1447-50.
14. Ahmann FR. A reassessment of the clinical implications of the superior vena caval syndrome. *J Clin Oncol* 1984;2:961-9.
15. Merchut MP. Brain metastases from undiagnosed systemic neoplasms. *Arch Intern Med* 1989;149:1076-80.
16. Mazzone PJ, Arroliga AC. Endocrine paraneoplastic syndromes in lung cancer. *Curr Opin Pulm Med* 2003;9:313-20.
17. Mendelsohn G, Baylin SB. Ectopic hormone production: biological and clinical implications. *Prog Clin Biol Res* 1984;142:291-316.
18. Vorherr H. Para-endocrine tumor activity with emphasis on ectopic ADH secretion. *Oncology* 1974;29:382-416.
19. Padfield PL, Morton JJ, Brown JJ, Lever AF, Robertson JIS, Wood M, et al. Plasma arginine vasopressin in the syndrome of antidiuretic hormone excess associated with bronchogenic carcinoma. *Am J Med* 1976;61(6):825-31.
20. Krawczyk M, Mykała-Cieśla J, Kołodziej-Jaskuła A. Acanthosis nigricans as a paraneoplastic syndrome. *Pol Arch Med Wewn* 2009;119(3):180-3.
21. Mareska M, Gutmann L. Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Semin Neurol* 2004;24:149-53.