

Aldo Lourenço Abbade Dettino

**LINFANGITE PULMONAR NEOPLÁSICA: IMPACTO DA TERAPÊUTICA
PALIATIVA NA QUALIDADE DE VIDA E PROGNÓSTICO**

**Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para a
obtenção do título de Doutor em Patologia**

Orientadora: Prof. Dra. Elnara Márcia Negri

**SÃO PAULO
2008**

À Tathiana; minha mulher, minha água, meu mar, meu amor e minha vida.

Aos meus pais, Rinaldo e Marinel, e aos meus irmãos, Bianca e Ricardo.

AGRADECIMENTOS

À Prof. Dra. Elnara Márcia Negri, pelo apoio na realização deste trabalho e pela sua amizade.

À Prof. Dra. Isabela Benseñor, pelo auxílio na elaboração do projeto.

Aos Prof. Dr. Daniel, Prof. Dra. Teresa Takagaki e Prof. Dra. Valdelis N. Okamoto, que ajudaram no desenlace de problemas para viabilização deste estudo.

Aos amigos Prof. Dr. Carlos V. P. Jardim e Helano Carioca Freitas, pela amizade sincera e força nos momentos alegres e difíceis.

À Prof. Dra. Maria Notomi Sato, pela tranqüilidade que me ensinou na iniciação científica à pesquisa.

Aos amigos e colegas de trabalho do Hospital do Câncer A.C. Camargo e do Instituto de Oncologia de Jundiaí: Marcello F. Fanelli, amigo e chefe; José Augusto, Ulisses, Solange, Andréia, Daniel, Maria Nirvana, Celso, Marcelo Cruz, Leila, Edílson, além de todos os residentes companheiros.

Aos profissionais dos arquivos médicos do Hospital A.C. Camargo, do Instituto de Oncologia de Jundiaí e do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

À enfermeira Ana Cláudia Teodoro, à nutricionista Tatiana H. Cotrim e à Dra. Sandra C. Serrano, pelo trabalho de Cuidados Paliativos em equipe interdisciplinar.

Aos pacientes e seus familiares, pela disponibilização e dedicação, mesmo em momentos tão complicados, para nos lembrarmos da nobre missão de cuidar sempre da saúde das pessoas.

TESE de DOUTORADO
Departamento de Patologia/FMUSP - Doutorado

DR. ALDO LOURENÇO ABBADE DETTINO

Orientadora: Prof. Dra. Elnara M. Negri

Co-orientadora: Prof. Dra. Isabela Benseñor

Colaboradores: Daniel Deheinzelin, Teresa Takagaki, Tathiana Pagano, Valdelis N. Okamoto, Carlos V. P. Jardim, Marcello Ferreti Fanelli

Versão 17/01/2008

LINFANGITE PULMONAR NEOPLÁSICA: IMPACTO DA TERAPÊUTICA PALIATIVA NA
QUALIDADE DE VIDA E PROGNÓSTICO

RESUMO

A linfangite pulmonar neoplásica (LPN) é a disseminação intrapulmonar de células neoplásicas metastáticas via vasos linfáticos, englobando 6 a 8% das metástases pulmonares. Seu desconforto sintomático tem grande impacto na qualidade de vida (QdV) e seu prognóstico é muito reservado.

Nosso objetivo foi avaliar os aspectos clínicos, o tratamento, a QdV e a sobrevida em LPN, em um estudo prospectivo. O seguimento mediano foi de 32 dias; 79% dos pacientes foram seguidos por menos de 6 meses, devido a evolução desfavorável e óbito. A idade mediana dos pacientes foi de 60,5 anos; 65% eram mulheres. A maioria dos sítios primários de neoplasia foram pulmão e mama (88%). A QdV estava comprometida, mas podiam ter algum benefício terapêutico, especialmente com corticosteróides, e a quimioterapia melhorou a sobrevida. Algumas variáveis foram estatisticamente significantes para predizer o status de sobrevida em um mês: Karnofsky *performance scale* (KPS) $\geq 60\%$, hemoglobina(Hb) ≥ 10 g/dL, LPN unilateral, PO₂ ≥ 60 mmHg, tratamento oncológico sistêmico e sem necessidade de ventilação assistida não-invasiva. Preditores significantes de maior sobrevida mediana foram: KPS $\geq 60\%$, SpO₂ $\geq 90\%$, Hb ≥ 10 g/dL, sem hipoxemia (PO₂ ≥ 60 mmHg), sem necessidade de oxigenioterapia, tratamento com opióide fraco, tratamento oncológico sistêmico e ausência de ventilação assistida.

O tratamento sintomático deve ser ativo, oferecendo melhor QdV aos pacientes e familiares e o tratamento etiológico é importante. As avaliações de QdV facilitam a relação médico-paciente, além da informação prognostica ser crucial para ajudar na definição e planejamento terapêuticos, uma vez que análises de parâmetros de custo-benefício e metas realistas são essenciais para cuidados oncológicos paliativos de boa qualidade, especialmente em síndromes com prognóstico reservado, tal como a LPN.

Registrado no sítio: <http://portal.saude.gov.br/sisnep/pesquisador/>

Número de registro: 2788.0.015.000-05

Palavras-chave: câncer, pulmão, linfangite, cuidado paliativo, prognóstico, qualidade de vida

SUMMARY

Neoplastic pulmonary lymphangitis (NPL) is the intrapulmonary spread of metastatic neoplasm via lymphatic tissue, and accounts for 6-8% of lung metastasis. Symptom distress has great impact on quality of life (QoL) and prognosis is poor.

Our objective was to evaluate clinical aspects, treatment, QoL, and survival, in NPL in a prospective study. Median follow-up was of 32 days; 79% percent of patients were followed for less than 6 months, due to bad outcome. Median age was 60.5 years; 65% were female. Most primary tumor sites were lung and breast cancers (88%). QoL was compromised, but could have treatment benefit, especially with corticosteroids, and chemotherapy improved survival. Some variables were statistically significant for predicting survival status in one month, such as: Karnofsky performance scale (KPS) \geq 60%, hemoglobin \geq 10 g/dL, unilateral NPL, PO₂ \geq 60 mmHg, oncological systemic treatment, and no need for noninvasive assisted ventilation. Significant predictors of longer median survival were: KPS \geq 60%, SpO₂ \geq 90%, hemoglobin \geq 10 g/dL, without hypoxemia (PO₂ \geq 60 mmHg), no need for oxygen therapy, weak opioid treatment, systemic oncological treatment, and absence of assisted ventilation.

Symptomatic treatment must be active, offering better QoL to patients and their families, and etiological treatment is important. QoL evaluation facilitates patient-physician relationship, and prognostic information is crucial to help in defining treatment plan, since cost-benefit parameter analysis and realistic goals are essential in good-quality palliative cancer care, especially for syndromes with poor prognosis, such as NPL.

Registered at this site: <http://portal.saude.gov.br/sisnep/pesquisador/>

Registration number: 2788.0.015.000-05

Keywords: cancer, lung, lymphangitis, palliative care, prognosis, quality of life

LISTA DE ABREVIATURAS

AGA - análise de gases arteriais

CO - monóxido de carbono

CONSORT - *Consolidated Standards of Reporting Trials*

DP - desvio-padrão

DPOC - doença pulmonar obstrutiva crônica

GASA - análise de gasometria arterial

Hb - nível de hemoglobina

HP - hipertensão pulmonar

IC - intervalo de confiança

ICC - índice de co-morbidades de Charlson

IMC - índice de massa corpórea

INCA - Instituto Nacional do Câncer

ISF - índice do SF-36

KPS - escala de performance de Karnofsky

LBA - lavado bronco-alveolar

LC - linfangite carcinomatosa

LPN - Linfangite Pulmonar Neoplásica

PFP - prova de função pulmonar

PSAP - pressão sistólica de artéria pulmonar

QdV - qualidade de vida

SF-36 - *Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey*

SGRQ - *Saint George's Respiratory Questionnaire*

SpO₂ - oximetria de pulso

SPSS - *Statistical Package for the Social Sciences*

TC - tomografia computadorizada

χ^2 - Chi-quadrado

LISTA DE FIGURAS

Figura 1A. Tipos de câncer mais incidentes, estimados para 2006, exceto pele não-melanoma, na população brasileira.	14
Figura 1B. Tipos de câncer mais incidentes, estimados para 2008, na população brasileira, sem pele não-melanoma,	15
Figura 2. LPN avaliada por radiografia.	17
Figura 3. Fluxo de pacientes durante os procedimentos do estudo (diagrama CONSORT) da coorte com LPN.	30
Figura 4. Qualidade de vida ao longo do tempo (em meses do recrutamento).	36
Figura 5. Curva de sobrevida na LPN.	40

LISTA DE TABELAS

Tabela 1A. Estimativas para o ano de 2006 de números de casos novos por câncer, em homens e mulheres, segundo localização primária.	13
Tabela 1B. Estimativas para o ano de 2008 de números de casos novos por câncer, em homens e mulheres, segundo localização primária.	13
Tabela 2. Prevalência de LPN segundo os sítios primários de neoplasias.	16
Tabela 3. Características dos pacientes com LPN.	31
Tabela 4. Resultados oximetria de pulso (SpO ₂), análise de gases arteriais (AGA) e prova de função pulmonar (PFP).	32
Tabela 5. Variáveis selecionadas e situação de sobrevida em 1 mês.	33
Tabela 6. Achados radiológicos na LPN.	34
Tabela 7. Qualidade de vida ao longo do seguimento (meses após inclusão no estudo).	37
Tabela 8. Tratamentos paliativos em LPN.	38
Tabela 9. Estabilização ou melhora da QdV (ISF e SGRQ) de acordo com os tratamentos.	39
Tabela 10 (dividida em A e B). Sobrevida mediana após inclusão (dias) e variáveis selecionadas.	42 e 43

ÍNDICE

Resumo	
Summary	
Lista de abreviaturas	
Lista de figuras	
Lista de tabelas	
Introdução	11
Relevância	19
Objetivos	21
Métodos	22
Revisão bibliográfica	22
Critérios de inclusão	22
Desenho do estudo	24
Análise estatística	25
Acompanhamento	27
Resultados	30
Diagrama CONSTORT	30
Características dos pacientes	31
Avaliação global	35
Avaliação de qualidade de vida associada à saúde	36
Tratamento e sobrevida	37
Fatores prognósticos	41
Discussão	44
Conclusão	48
Referências bibliográficas	50
Anexos	58

INTRODUÇÃO

A linfangite pulmonar neoplásica (LPN), muitas vezes chamada de linfangite carcinomatosa (LC), é uma entidade clínico-radiológica e anátomo-patológica agressiva e freqüentemente fatal, responsável por cerca de 6% a 8% de todos os casos de metástases em pulmões (MARTYNYCHEN 2007; SOOD 2000; HOMINAL 1999; ZIESKE 1988), podendo chegar a 19,8% em casos de necropsia de tumores sólidos (SOARES 1993a). É definida pela presença de células tumorais nos vasos linfáticos (peri-vasculares, peri-brônquicos e dos septos interlobares) e no interstício pulmonar, além de nos linfáticos subpleurais (MEHRISHI 2004; HOMINAL 1999; RAMKUMAR 1998).

Foi descrita pela primeira vez em 1824 por Gabriel Andral, em uma paciente com câncer uterino (DOYLE 1989; CERVANTES REQUENA 1979; CHANDLER 1952; ANDRAL 1829), e Troisier foi quem introduziu a terminologia *linfangite carcinomatosa*, em 1873 (CERVANTES REQUENA 1979). Historicamente, sua maior casuística publicada era a de Wu, em 1936, que reportou 5 casos e compilou os dados de outros 49 já descritos previamente em periódicos aos quais teve acesso (de relatos ou séries de casos de até no máximo 6 pacientes) (WU 1936). Mais recentemente, Bruce e colaboradores extraíram dados de 376 casos publicados na literatura médica (BRUCE 1996).

O exame histológico da LPN faz o diagnóstico de certeza e pode revelar a presença de adenocarcinoma, usualmente, em espécimes de biópsia brônquica (ARANDA 1978) ou percutânea, esta com sensibilidade de 75 a 90% em casos com doença pulmonar difusa (BRUCE 1996; STELMACH 1991; YOUMANS 1970), ou lavado bronco-alveolar (LBA) (LEVY 1988; FEDULLO 1985), além de permitir o direcionamento para o tratamento específico da causa de base da LPN. É importante ressaltar que o principal fator de bom prognóstico é a descoberta de um sítio primário neoplásico hormônio ou quimio-sensível, como nos casos de câncer de mama ou próstata (HOMINAL 1999). Outro fator de bom prognóstico, pelo menos em pacientes com câncer de mama com LPN, é uma alveolite linfocítica - acima de 10% de linfócitos no LBA (LOWER 1992).

O mecanismo de disseminação de células tumorais e o surgimento de metástases nos vasos linfáticos pulmonares podem se dar através das vias (MEHRISHI 2004; SOOD 2000; SOARES 1993; CERVANTES REQUENA 1979):

- a) Linfática, regional ou à distância;

- b) Hematogênica, arterial e venosa pulmonar;
- c) Linfática, transdiafrgâmica.

No Brasil, em 2004, 140.801 pacientes morreram de câncer, e o Ministério da Saúde estimou que, para 2006, ocorreriam 402.190 casos novos de câncer: 234.570 em homens e 237.480 em mulheres (INCA 2005). Estimou-se que, em 2006, a principal neoplasia a acometer a população brasileira seria o câncer de pele não melanoma (116.000 casos novos), seguido pela neoplasia maligna de mama feminina (49.000 casos novos), próstata (47.000 casos novos), pulmão (27.000 casos novos), colo-retal (25.000 casos novos), e estômago (23.000 casos novos) e colo de útero (19.000 casos novos). Essas estimativas são mostradas na Tabela 1A e ilustradas na Figura 1A e tais neoplasias podem cursar com subtipos metastáticos e que podem desenvolver LPN.

Tabela 1

Estimativas para o ano 2006 de número de casos novos por câncer, em homens e mulheres, segundo localização primária.

Localização Primária Neoplasia Maligna	Estimativa dos Casos Novos		
	Masculino	Feminino	Total
Mama Feminina	-	48.930	48.930
Traquéia, Brônquio e Pulmão	17.850	9.320	27.170
Estômago	14.970	8.230	23.200
Colo do Útero	-	19.260	19.260
Próstata	47.280	-	47.280
Cólon e Reto	11.390	13.970	25.360
Esôfago	7.970	2.610	10.580
Leucemias	5.330	4.220	9.550
Cavidade Oral	10.060	3.410	13.470
Pele Melanoma	2.710	3.050	5.760
Outras Localizações	61.530	63.320	124.850
Subtotal	179.090	176.320	355.410
Pele não Melanoma	55.480	61.160	116.640
Todas as Neoplasias	234.570	237.480	472.050

Tabela 1A. Fonte: Instituto Nacional do Câncer/INCA. Estimativas da prevalência e mortalidade por câncer no Brasil – Ministério da Saúde & Instituto Nacional do Câncer, 2003

Tabela 1

Estimativas, para o ano 2008, de número de casos novos por câncer, em homens e mulheres, segundo localização primária.*

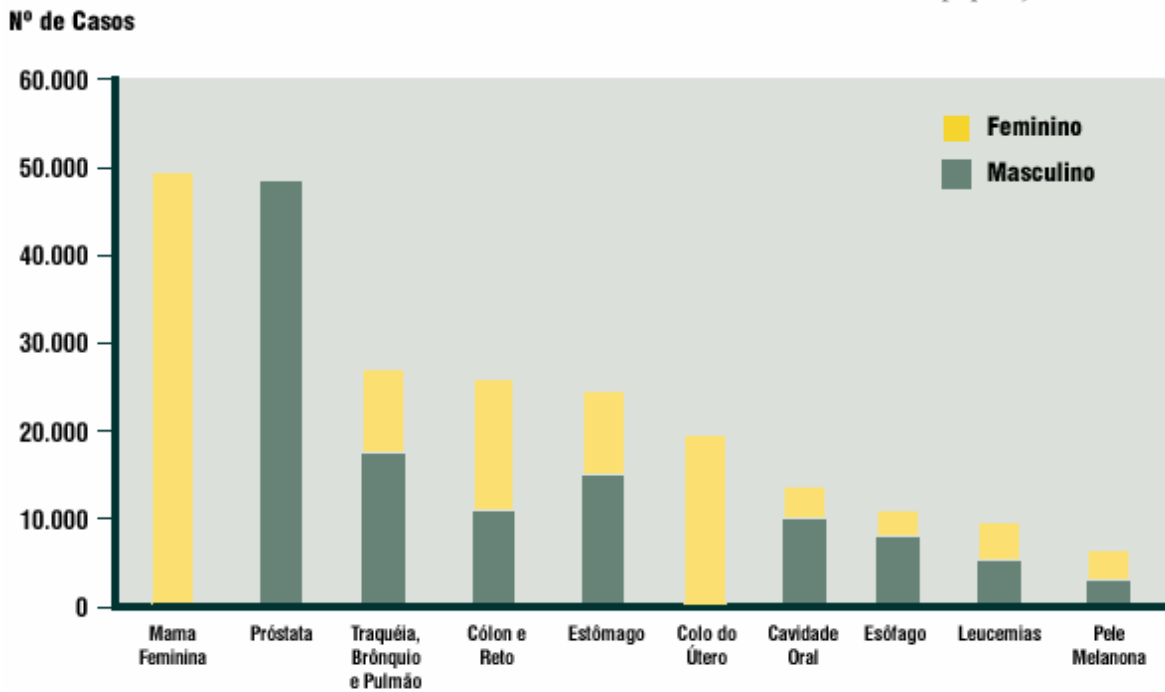
Localização Primária Neoplasia Maligna	Estimativa de casos novos		
	Masculino	Feminino	Total
Próstata	49.530	-	49.530
Mama Feminina	-	49.400	49.400
Traquéia, Brônquio e Pulmão	17.810	9.460	27.270
Cólon e Reto	12.490	14.500	26.990
Estômago	14.080	7.720	21.800
Colo do Útero	-	18.680	18.680
Cavidade Oral	10.380	3.780	14.160
Esôfago	7.900	2.650	10.550
Leucemias	5.220	4.320	9.540
Pele Melanoma	2.950	2.970	5.920
Outras Localizações	55.610	62.270	117.880
Subtotal	175.970	175.750	351.720
Pele não Melanoma	55.890	59.120	115.010
Todas as Neoplasias	231.860	234.870	466.730

*Números arredondados para 10 ou múltiplos de 10.

Tabela 1B. Fonte: Instituto Nacional do Câncer/INCA. Estimativas 2008: Incidência de Câncer no Brasil – INCA, 2007

Figura 1

Tipos de câncer mais incidentes, estimados para 2006, exceto pele não melanoma, na população brasileira.



Fonte: MS/Instituto Nacional de Câncer - INCA

Figura 1A. Fonte: Instituto Nacional do Câncer/INCA. Estimativas da prevalência e mortalidade por câncer no Brasil – Ministério da Saúde & Instituto Nacional do Câncer, 2003

Figura 1

Tipos de câncer mais incidentes, estimados para o ano de 2008, na população brasileira, sem pele não melanoma.

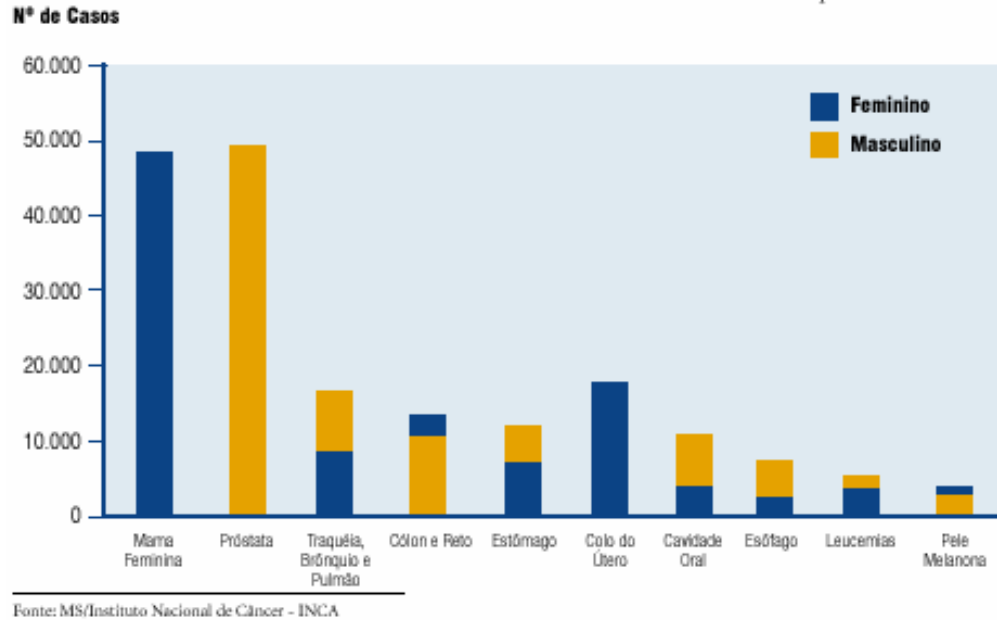


Figura 1B. Fonte: Instituto Nacional do Câncer/INCA. Estimativas 2008: Incidência de Câncer no Brasil – INCA, 2007

Dados mais recentes do Brasil estimam que ocorrerão 466.730 casos novos de câncer no país: 231.860 para o sexo masculino e 234.870 para o feminino. Estimam-se 115.000 casos novos de neoplasia de pele não-melanoma, 49.000 de próstata, 49.000 de mama feminina, 27.000 de pulmão, 27.000 de cólon e reto, 22.000 de estômago e 19.000 de colo do útero. Estes dados podem ser vistos nas tabelas 1B e na figura 1A (INCA 2007).

Os principais sítios primários de neoplasias que cursam com LPN são: mama, pulmão e estômago. Essas três neoplasias são responsáveis por dois terços dos casos de LPN, além da de colo uterino (SOOD 2000; CERVANTES REQUENA 1979).

Segundo o sítio primário de neoplasia, a prevalência de linfangite carcinomatosa em 222 casos de necropsia de tumores sólidos e a frequência relativa da neoplasia como sítio primário de série de 44 casos de necropsia de linfangite (adaptado de SOARES 1993a), bem como esses dados por outras referências de literatura (BRUCE 1996; KARSTENS 1979; GRENN 1977; GOLDSMITH 1967), estão mostradas na tabela 2 abaixo:

Sítio primário	Prevalência de LPN		Frequência relativa	
	SOARES 1993a	Outros	SOARES 1993a	Outros
Pulmão	35% (8/23)	-	18% (8/44)	17%
Mama	19% (3/16)	8,9-40%	7% (3/44)	33%
Estômago	7% (2/29)	-	4,5% (2/44)	29%
Trato genital feminino	20% (4/20)	-	9% (4/44)	3%
Pâncreas	33% (6/18)	-	14% (6/44)	4%
Trato genital masculino	50% (2/4)	< 10%	4,5% (2/44)	3%
Colo-retal	22% (2/9)	-	4,5% (2/44)	2%
Esôfago	23% (5/22)	-	11% (5/44)	1%
Cabeça e pescoço	20% (4/20)	-	9% (4/44)	2,5%

Tabela 2. Prevalência de LPN segundo os sítios primários de neoplasias.

O quadro clínico apresenta deterioração rápida e evolução fatal, geralmente. Num curto espaço de tempo, os pacientes com LPN (investigados) apresentaram os seguintes achados:

- a) 45 a 100% - dispnéia progressiva, podendo aparecer antes de achados radiológicos;
- b) 18 a 71% - tosse seca;
- c) ortopnéia;
- d) desenvolvimento de insuficiência respiratória;
- e) 13,6% - edema periférico;
- f) 9,5% - hemoptise;
- g) 9,5% - broncoespasmo;
- h) 6,8% - cianose;
- i) 6,8% - estase jugular venosa.

Dor torácica pleurítica e derrame pleural são comuns (SOOD 2000; RAMKUMAR 1998; BRUCE 1996; CERVANTES REQUENA 1979; GREEN 1977). Pode-se encontrar infiltrado não-específico na radiografia de tórax, retículo-nodular (SOOD 2000; HOMINAL 1999).

Exemplificando, podem ser achados radiológicos: hilos pulmonares não delimitados, aumentados (14-50%), pela presença de numerosas linhas radiais (linhas A de Kerley; 55-61%), densidades lineares horizontais visíveis e linhas septais (linhas B de Kerley; 30-38%), além de imagens nodulares menores que 1 cm (95%), derrame pleural (38-55%) e infiltrado difuso (50-65%) (BRUCE 1996; CERVANTES REQUENA 1979;

TRAPNELL 1964). No entanto, este exame pode ser normal em casos de LPN (2,4-50%) (BRUCE 1996; GRENN 1977; TRAPNELL 1964)

A Figura 2 ilustra um caso de LPN avaliada por radiografia.

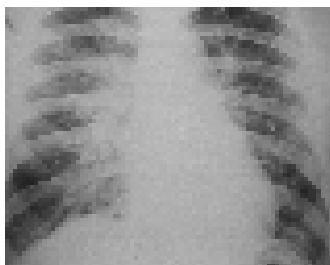


Figura 2. LPN avaliada por radiografia. Os hilos pulmonares não podem ser delimitados pela presença de numerosas linhas radiais (linhas A de Kerley) e, na periferia do ângulo costo-frênico esquerdo, há densidades lineares horizontais visíveis e linhas septais (linhas B de Kerley). O coração e o pulmão são normais em tamanho.

A tomografia computadorizada de alta resolução, com cortes finos, mostra imagens poligonais altamente sugestivas na área subpleural, associadas a padrões lineares de irregularidades e de espessamento dos eixos broncovasculares, bem como alterações na distribuição broncovascular e peri-lobular. Observam-se: espessamento de septos interlobulares (até 100% dos casos), às vezes com nódulos (cerca 75%); espessamento do interstício subpleural, com aspecto liso ou nodular (até 88%); espessamento do interstício axial ao redor de vasos e brônquios na região para-hilar (cerca de 81%) e do interstício na região centrolobular, eventualmente com nódulos (até 63%); geralmente com preservação da arquitetura pulmonar, a não ser se associação com massa pulmonar; linfonodomegalia hilar em cerca de 50% dos casos de LPN, além de derrame pleural. Esse tipo de tomografia, comparada à radiografia de tórax, pode aumentar a acurácia diagnóstica para LC de 57 para 76% (MARTYNYCHEN 2007; SALES 2000; MARCHIORI 2000; BRUCE 1996; MATHIESON 1989; MUNCK 1988). Em um estudo de doença pulmonar intersticial difusa crônica, a tomografia associada a achados clínicos e radiológicos pode fazer um diagnóstico correto de LC em 92% dos casos (GRENIER 1994), semelhante ao que se consegue com biópsia percutânea (BRUCE 1996; STELMACH 1991; YOUMANS 1970).

Há descrição, na LC, de casos de hipertensão arterial pulmonar ou *cor pulmonale* agudo (MARTYNYCHEN 2007; MAZA, 2004; MOLINA 2003; LOPES 2003; PERRIN 1998; DURIEU 1997; VAIDEESWAR 1997; BRUCE 1996; SAWIN 1995; AIELLO 1988; BRISBANE 1980; CHOMETTE 1980; BEAUFILS 1978; GONZALES-VITALE 1976), com insuficiência de ventrículo direito (9,1% dos casos de um estudo prospectivo de autópsias) (SOARES, 1993a). Os testes de função respiratória podem ser úteis no diagnóstico diferencial, principalmente com outras afecções intersticiais pulmonares - como

tuberculose miliar, silicose, histiocitose X, histoplasmose, carcinoma bronquíolo-alveolar, fibrose actínica ou medicamentosa, edema intersticial pulmonar etc. (CERVANTES REQUENA 1979). Tais testes são particularmente úteis em casos difíceis, mostrando um distúrbio ventilatório misto sem alteração da difusão de monóxido de carbono e hipoxemia em repouso, sem hipercapnia, devido a efeito *shunt* por alteração da distribuição do ar (MARTYNYCHEN 2007; HOMINAL 1999; WEYNANTS 1984). Podem também mostrar um distúrbio ventilatório restritivo e obstrução ao fluxo de ar (SOARES 1993a; WEYNANTS 1984). Inclusive, a cintilografia de ventilação-perfusão pulmonar mostra defeitos de perfusão periféricos, seguindo a segmentação pulmonar (DURIEU 1997; SOSTMAN 1981).

As neoplasias primárias devem ser identificadas para possibilitar o tratamento específico. Os achados anátomo-patológicos podem guiar na busca diagnóstica (HOMINAL 1999). Macroscopicamente, os pulmões apresentam aparência característica, estando firmes, sem ar e edematosos, com frequência, além de estarem parcialmente colapsados devido ao derrame pleural, com os vasos linfáticos realçados pelo seu aumento. Adicionalmente, linhas cinza-esbranquiçadas são proeminentes e se estendem do hilo para a rede subpleural, com espessamento fibroso interlobular, peri-brônquico e perivascular, e nódulos ocasionais (BRUCE 1996). Na maioria dos casos, as metástases pulmonares resultam de êmbolos hematogênicos (RAMKUMAR 1999).

Na microscopia, os vasos linfáticos peri-brônquicos e perivasculares ficam distendidos por células tumorais em associação com alterações fibróticas; também podem existir êmbolos tumorais intravasculares em artérias pulmonares menores (MEHRISHI 2004; SOARES 1993a; BRUCE 1996).

Apesar do prognóstico desfavorável da LPN, com sobrevida mediana de 2 a 3 meses (variando de dias a 7 meses, com frequência), encontram-se registros de sobrevida de 50% em 3 meses e de 15% em 6 meses (BRUCE 1996; CERVANTES REQUENA 1979; YANG 1972). O tratamento etiológico pode melhorar a qualidade de vida e possivelmente a sobrevida (HOMINAL 1999; BRUCE 1996; GREEN 1977), o que justifica a busca do sítio primário da neoplasia e seu tratamento específico, com quimioterapia ou hormonioterapia, principalmente nos casos de câncer de mama e próstata (NINOMIYA 2003). Existe um relato de sobrevida prolongada expressiva, de 26 meses, em uma paciente com neoplasia de mama, assistida na Espanha (pelo Dr. Nomdedeu - CERVANTES

REQUENA 1979), além de um caso de adenocarcinoma de próstata com 14 meses de sobrevida (SCHWARZ 1969). O tratamento sintomático é indicado e deve ser adaptado a cada caso, individualizado, com a corticoterapia tendo papel nesse contexto, em paralelo com oxigenioterapia, toracocentese, pleurodese, uso de opióides etc (MEHRISHI 2004; HARDY 2001; HOMINAL 1999; KREISMAN 1983).

De modo mais detalhado, conforme a causa dos sintomas em pacientes com câncer no pulmão, existem estratégias terapêuticas paliativas a serem consideradas, na busca de alívio de sintomas e melhora da qualidade de vida. Em relação à tosse, entre as opções se enquadram os opiáceos orais e a lidocaína em nebulização. Já relacionado à dispnéia, são possibilidades (SELBY 2002; FINNISH MEDICAL SOCIETY DUODECIMUN 2001):

1. Identificar e tratar de forma convencional: insuficiência cardíaca congestiva, doença pulmonar obstrutiva crônica, infecção, anemia etc. (ROUSSEAU 2002).
2. Prova terapêutica com esteróides, tanto na LPN (MEHRISHI 2004; HARDY 2001; HOMINAL 1999; KREISMAN 1983), quanto na pneumonite actínica (ROUSSEAU 2002).
3. Tratamento farmacológico com: opiáceos, por via oral, de preferência, ou parenteral (JENNINGS 2002 e 2001), incluindo morfina líquida e morfina inalatória (TANAKA 1999), mucolíticos ou ansiolítico (ROUSSEAU 2002).
4. Drenar e realizar pleurodese em caso de derrame pleural, (SAHN 2002).
5. Se obstrução de via aérea grande, ponderar sobre radioterapia, ablação endoluminal ou colocação de *stent*.
6. Utilizar, quando indicado: oxigenioterapia, técnicas respiratórias de relaxamento, atividades lentas e regulares, outras terapias não farmacológicas como aromaterapia ou acupuntura.

Relevância

A linfangite carcinomatosa (LC) é uma síndrome de ocorrência possível em neoplasias, principalmente em tumores sólidos, como câncer de mama, pulmão, estômago e colo uterino, além de pâncreas e próstata (SOOD 2000); com relatos anedóticos também de casos com outros tipos de câncer, como, por exemplo, carcinoma medular de tireóide (MAZOYER 1986), ou mesmo padrões patológicos semelhantes de doença intersticial pulmonar difusa neoplásica, como de mesotelioma peritonal (CRAFT 1996) ou

angiossarcoma (CHI-TING 2000). Tem diagnóstico muitas vezes difícil (MASSON 1989), que pode estar associado a outros problemas clínicos, como insuficiência cardíaca. É incapacitante e desconfortável para os pacientes por ela acometidos, principalmente devido à insuficiência respiratória. No entanto, a maioria das publicações reporta relatos de casos ou pequenas séries de pacientes e a existência de LPN de modo geral é um critério de exclusão em ensaios clínicos, devido a critérios de elegibilidade restritivos, evolução rápida e fatal ou dificuldade na avaliação de eficácia terapêutica (DOUILLARD 2005, RUBENFELD 2005; PAWLICKI 2002).

A LPN tem prognóstico reservado. Há necessidade de se encontrar tratamentos sintomáticos e específicos, para melhorar a qualidade de vida e, se possível, a sobrevida dos pacientes. Mesmo para terapêuticas utilizadas com frequência, como o tratamento com corticosteróides, não há estudos com grandes séries de pacientes com LPN (RAY 2004). Portanto, é necessário um melhor conhecimento das causas e da fisiopatologia da síndrome. Assim, busca-se encontrar tratamentos mais adequados, menos tóxicos e de baixo custo, além de mais eficazes, para a LPN. Isso é ressaltado pelo fato da LPN ser um importante problema clínico, para o qual não são conhecidas intervenções terapêuticas plenamente eficazes e com resultados animadores duradouros, até o momento.

OBJETIVOS

A dispnéia é uma síndrome complexa. O manejo de sintomas desagradáveis é importante para melhorar o período de cuidados terminais e de fase final de vida, com efeito positivo na qualidade de vida (QdV) do paciente e seus familiares. A proposta para esse trabalho, de uma coorte prospectiva de LPN, foi avaliar: aspectos clínicos, tratamento sintomático, QdV, fatores prognósticos e sobrevida, para:

1. Descrever a avaliação e o acompanhamento prospectivo de uma coorte de pacientes com LPN, em relação a parâmetros clínicos e de exames complementares ao diagnóstico.
2. Estimar a prevalência de co-morbidades, ao diagnóstico, em pacientes com LPN, utilizando-se o índice de Charlson (CHARLSON 1987) e a prevalência de insuficiência cardíaca congestiva, caquexia e hipertensão pulmonar (HP) bem como a incidência de complicações relacionadas à LPN.
3. Determinar a sobrevida em uma coorte de pacientes com LPN e identificar fatores prognósticos e preditivos de sobrevida e de óbito em pacientes com LPN.
4. Quantificar a qualidade de vida, ao diagnóstico e periodicamente, em pacientes com diagnóstico de LPN, em uma amostra de indivíduos acompanhados em coorte prospectiva, cada um deles por no mínimo 6 meses ou até o óbito.
5. Avaliar as principais condutas instituídas comunitariamente em pacientes com LPN.

MÉTODOS

Revisão bibliográfica:

Iniciamos com cuidadosa revisão da literatura médica específica disponível sobre dados epidemiológicos, patofisiológicos, clínicos e prognósticos, relacionados à linfangite neoplásica em tumores sólidos malignos, com ênfase em condutas médicas indicadas, em relação ao diagnóstico e tratamento da síndrome, e fatores com impacto imediato na qualidade de vida deste pacientes.

Crítérios de inclusão no estudo:

O recrutamento dos pacientes foi feito por solicitação ao corpo clínico do Hospital do Câncer A.C. Camargo, do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e do Instituto de Oncologia de Jundiaí, para que encaminhassem pacientes com suspeita de LPN, a fim de ser feita avaliação da elegibilidade do paciente, conforme os critérios diagnósticos abaixo. Caso o paciente fosse elegível e concordasse em participar do projeto, era feita a avaliação inicial conforme descrito abaixo. Avaliamos e acompanhamos uma coorte de pacientes com LPN, em série prospectiva, em relação a parâmetros clínicos e de exames complementares ao diagnóstico (ficha de avaliação e acompanhamento – Anexo III).

Foram considerados critérios de inclusão no estudo:

Diagnóstico de linfangite pulmonar neoplásica, feito pela associação dos 3 critérios menores; OU se já tiver o critério maior (CERVANTES REQUENA 1979), conforme detalhado abaixo:

- 1) Critério maior - evidência histológica de LPN, obtida por exame anátomo-patológico (como biópsia pulmonar (ARANDA 1978) ou estudo de necropsia); OU
- 2) Critérios menores, todos associados:
 - a) Constatação histológica de uma neoplasia primária ou de uma de suas metástases,
 - b) Estudo de imagem compatível, não atribuído a outra causa e de evolução progressiva, que pode incluir (estimativas dos achados na literatura entre parênteses):

- i. Radiografia de tórax (BRUCE 1996; CERVANTES REQUENA 1979; TRAPNELL 1964):
 1. Linhas A de Kerley (55-61%);
 2. Linhas B de Kerley (30-38%);
 3. Derrame pleural (38-55%);
 4. Infiltrado difuso (65%): retículo-nodular (23%) ou reticular (19%);
 5. Imagens nodulares, geralmente menores que 1 cm (95%);
 6. Alargamento de linfonodos hilares (14-40%).
- ii. Tomografia de tórax de alta resolução (SALES 2000; MARCHIORI 2000; BRUCE 1996; MATHIESON 1989; MUNCK 1988):
 1. Espessamento de septos interlobulares (até 100% dos casos), às vezes com nódulos (75%);
 2. Espessamento do interstício sub-pleural, com aspecto liso ou nodular, como imagens poligonais sub-pleurais (até 88% dos casos);
 3. Espessamento do interstício axial ao redor de vasos e brônquios na região para-hilar (cerca de 81% dos casos) e do interstício na região centro-lobular, com padrões lineares de irregularidades e espessamento dos eixos bronco-vasculares, às vezes com nódulos (até 63%);
 4. Alterações na distribuição bronco-vascular e peri-lobular;
 5. Linfonodomegalia hilar;
 6. Derrame pleural;
 7. Geralmente sem distorção da arquitetura pulmonar, a não ser em casos com associação de massa pulmonar.
- c) Quadro clínico compatível, geralmente de dispnéia e tosse de início súbito. Pode cursar com (BRUCE 1996; SOARES 1993a; CERVANTES REQUENA 1979; GREEN 1977):
 - i. Dispnéia (45-100%);
 - ii. Tosse (18-71%);
 - iii. Cianose (6,8%)

- iv. Insuficiência respiratória;
- v. Edema periférico (13,6%);
- vi. Hemoptise (9,5%);
- vii. Broncoespasmo (9,5%)
- viii. Estase venosa jugular (6,8%);
- ix. Dor torácica (frequentemente pleurítica).

Desenho do estudo

O estudo tratou de uma coorte prospectiva. Os pacientes elegíveis, após concordarem em participar do projeto, foram submetidos a questionários padronizados e sistematizados, discriminados abaixo. A população foi eleita dentre os pacientes do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, do Hospital do Câncer A. C. Camargo, ambos em São Paulo-SP, e do Instituto de Oncologia, em Jundiaí-SP. O projeto foi aprovado pelo comitê de ética institucional responsável por cada um dos centros participantes.

Após a concordância do paciente, assinatura do consentimento livre e esclarecido pós-informado, as etapas seguidas foram:

1. Preenchimento de ficha clínica com dados de identificação e clínicos relacionados ao paciente, incluindo os tratamentos instituídos comunitariamente.
2. Aplicação de questionários geral e específico de avaliação de qualidade de vida em pacientes com LPN, ao diagnóstico. Utilizou-se o *Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey* (SF-36) (CICONELLI 1997; WARE 1992), questionário de qualidade de vida genérico (Anexo I), e outro questionário específico para pacientes com doença respiratória (Anexo II), validado para pacientes brasileiros, o *Saint George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ) (SOUSA 2000; BOUCHET 1996; JONES 1992), desenvolvido para quantificar o impacto de doenças respiratórias na vida e no bem-estar (JONES 1994).
3. Avaliação de parâmetros clínicos, laboratoriais e radiológicos que permitam a mensuração objetiva da função pulmonar e cardíaca em pacientes com LPN, buscando identificar o impacto clínico da oclusão vascular por micro-êmbolos neoplásicos, com vasoconstrição reflexa, ou por compressão extrínseca de vasos

pulmonares (MEHSRISHI 2004; DURIEU 1997; BOSTACA 1995; SOARES 1993b; ROMAND 1989; AIELLO 1988; BRISBANE 1980). Para tanto os pacientes foram submetidos a ecocardiograma com Doppler (DURIEU 1997), e prova de função pulmonar (WEYNANTES 1984), assim que possível, após o diagnóstico.

4. Seguimento prospectivo dos pacientes, de forma periódica (frequência mensal; apenas o primeiro retorno em 15 dias), para avaliação do quadro clínico (sintomas e exame físico) e resultados dos tratamentos comunitários instituídos pela equipe responsável.

Análise estatística

Estimativa de pacientes necessários para o estudo. Os dados de literatura mostram que a prevalência de hipertensão pulmonar, estimada pela insuficiência de ventrículo direito, em pacientes com LPN, é de cerca de 9% (SOARES 1993a). Assim, caso especifiquemos uma variação de 17% e intervalo de confiança (IC) de 95%, seriam necessários 43 pacientes para avaliação da prevalência de hipertensão pulmonar, por cálculo do tamanho de amostra para um estudo descritivo de uma variável dicotômica (BROWNER 2003).

A prevalência de alveolite linfocitária em pacientes com neoplasia de mama e LPN é de 50% (LOWER 1992). Dessa maneira, se especificando uma variação de 30% e IC de 95%, seria necessários 43 pacientes (BROWNER 2003).

Hipoxemia e distúrbio ventilatório restritivo têm prevalência de 94%, distúrbio obstrutivo de 78% e alteração de difusão de monóxido de carbono (CO) de 71% (WEYNANTS 1984). Como essas alterações são mais prevalentes que a hipertensão pulmonar e podemos especificar variações maiores (maiores amplitudes do IC), acreditamos que o número de cerca de 50 pacientes estimado acima seja suficiente para a análise pretendida (BROWNER 2003).

Avaliação epidemiológica da amostra populacional. Os dados coletados: idade, sexo, tumor primário etc. incluem a apresentação das estimativas de qualidade de vida ao diagnóstico e com seu escore médio e faixa de variação ao longo do seguimento.

Avaliação das prevalências de co-morbidades. Foi calculada a prevalência de co-morbidades, conforme os achados epidemiológicos e clínicos, incluindo os resultados de exames complementares e o índice de co-morbidades (CHARLSON 1987), enfocando

principalmente hipertensão pulmonar, insuficiência cardíaca e caquexia. O cálculo será da seguinte forma:

Prevalência ao diagnóstico = número de indivíduos acometidos / número de indivíduos avaliados;

Incidência do diagnóstico = número de novo diagnóstico em indivíduos acometidos / número de indivíduos avaliados.

Também estimamos o escore médio do índice de co-morbidades de Charlson (ICC) e sua faixa de variação.

Análise de sobrevida. Como se trata de um estudo observacional, em que não há previsão de tamanho da amostra para determinar o término do estudo (apesar de buscarmos incluir um mínimo de 50 pacientes), utilizaremos curvas de sobrevida (com óbito como desfecho), pelo método de Kaplan-Meier, para identificar fatores prognósticos e preditivos de óbito em pacientes com LPN, conforme as variáveis do estudo expostas anteriormente.

Em pacientes com neoplasia de mama e LPN, com idade mediana de 56 anos (faixa de 29-84 anos), a sobrevida pode diferir conforme a resposta ao tratamento específico: mediana de 7 meses (faixa 3-13 meses) para respondedores (taxa de resposta de 33%), versus 1 mês (faixa 1-2 meses) para não-respondedores e sem tratamento (GREEN 1977), versus 3 meses (faixa 3 dias a 7 meses) para um grupo de pacientes com LPN por vários tipos de sítios primários (BRUCE 1996; CERVANTES-REQUENA 1979). Em casos de LPN por neoplasia de mama em pacientes com alveolite linfocítica, a sobrevida em 3 meses é de 86%, versus 14% para pacientes sem alveolite linfocítica (LOWER 1992) e 50% para um grupo de pacientes com LPN por vários tipos de neoplasia sem distinção da alveolite (BRUCE 1996; CERVANTES-REQUENA 1979). Já a sobrevida em 6 meses é de 71%, 0% e 15%, respectivamente (LOWER 1992; BRUCE 1996; CERVANTES-REQUENA 1979). Assim, estimando-se o tamanho da amostra necessária por grupo, para análise de sobrevivência (usando estatística do qui-quadrado para comparar proporções de variáveis dicotômicas), com $\alpha=0,05$ (bidirecional) e $\beta=0,2$ (poder de 0,8), estima-se ser necessário arrolar 24 ou 18 pacientes por grupo, para avaliação em 3 ou 6 meses, respectivamente (BROWNER 2003).

Já em casos com LPN por neoplasia de próstata, a sobrevida pode variar de 6 a 27 meses (BRUCE 1996).

Para um grupo selecionado de 10 pacientes com LPN (6 casos de neoplasia de mama, 2 de ovário, 1 de pâncreas e 1 de pele) e sobrevida mais longa (acima de 6 meses), com taxa de resposta ao tratamento específico foi de 60%, o tempo para progressão foi de pelo menos 4 meses, com sobrevida mediana de 13 meses (faixa de 11-30 meses) (IKESOE 1995).

Testes estatísticos

Para variáveis categóricas, apresentamos a frequência absoluta e relativa dos dados encontrados. Para as variáveis quantitativas, utilizamos estatística descritiva e mostramos os achados em forma de média e desvio-padrão, com medidas de variação mínima e máxima, ou medidas do intervalo interquartil.

No caso da avaliação dos escores de qualidade de vida, usamos a análise de variância de medida repetida, para casos com 3 ou mais medidas. No caso de menos de 3 medidas, usamos o teste t pareado em caso de distribuição normal; se a distribuição não for normal, usamos o equivalente não paramétrico, o teste de Wilcoxon.

Para comparação de probabilidade de sobrevida entre diferentes grupos de pacientes, segundo as variáveis do estudo, analisamos a sobrevida pelo método de Kaplan-Meier e as curvas foram comparadas pelo teste de log-rank.

Se encontrássemos fatores prognósticos significantes na análise de sobrevida de pacientes com LPN, para avaliar variáveis independentes, faríamos análise multivariada pelo método de Cox, caso o número de pacientes incluídos fosse suficiente..

O nível de significância α de 0,05 foi utilizado em todos os testes.

Utilizamos o pacote do *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) para realizar as análises estatísticas (versão 10, SPSS Inc., Chicago, IL). Os testes estatísticos usados foram: Chi-quadrado (χ^2) de Pearson, teste exato de Fischer, teste t de amostras independentes e teste de log-rank de estimativas de sobrevida de Kaplan-Meier. Os testes foram considerados significantes quando $p \leq 0.05$.

Acompanhamento. Em um estudo prospectivo observacional, nós incluímos pacientes com diagnóstico de LPN, seja por biópsia pulmonar (critério maior), ou pela associação dos três critérios menores (CERVANTES REQUENA 1979):

- 1) documentação de câncer por cito ou histopatologia;

- 2) quadro clínico compatível; e
- 3) alterações características em imagens de tórax.

Para critérios radiológicos, nós avaliamos, em radiografias de tórax: linhas A e B de Kerley, derrame pleural, infiltrados, nódulos e aumento linfonodal hilar. Na tomografia computadorizada (TC) de tórax, os achados principais avaliados foram: espessamentos de septos interlobulares e espessamento do interstício subpleural, com imagens poligonais subpleurais altamente sugestivas; além disso, infiltrado pulmonar, espessamento nodular do interstício peri-broncovascular, espessamento do interstício axial, nódulos e massas pulmonares, derrame pleural, adenomegalia mediastinal, espessamento pleural e derrame pericárdico também podem ocorrer. A TC de alta resolução aumenta a acurácia de 57 para 76% (CERVANTES 1979; BRUCE 1996; ZHANG 2006; CASTANER 2005; MARCHIORI 2000; HONDA 1999).

As variáveis clínicas de interesse, na coorte de paciente, foram:

- 1) sexo,
- 2) idade,
- 3) escala de performance de Karnofsky (KPS),
- 4) índice de massa corpórea (IMC);
- 5) índice de co-morbidade de Charlson (ICC) (CHARSON 1987),
- 6) história de tabagismo e carga tabágica,
- 7) sintomas,
- 8) sítio primário do câncer,
- 9) histopatologia,
- 10) nível de hemoglobina (Hb),
- 11) oximetria de pulso (SpO₂),
- 12) análise de gasometria arterial (GASA),

- 13) achados de imagens,
- 14) dados de ecocardiograma (inclusive sinais de hipertensão pulmonar),
- 15) prova de função pulmonar (PFP),
- 16) QdV,
- 17) tratamentos,
- 18) tempo de seguimento e
- 19) tempo de sobrevida.

No ICC, tumor sólido é uma variável com 6 pontos. O ICC se trata de uma lista de 19 condições de co-morbidades selecionadas e arbitrárias, associadas com desfechos importantes de morbi-mortalidade (CHARLSON 1987). Por exemplo, em câncer de cabeça e pescoço, o ICC foi preditor de sobrevida (REID 2001). Quatro pontos ou mais são considerados significantes, em uma escala de 0 a 32; o aumento do escore se reflete em um peso maior de co-morbidades (CHARLSON 1987; GONZALES 2001).

A qualidade de vida (QdV) relacionada à saúde foi avaliada no início do estudo e posteriormente, mensalmente, com o *Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey* (SF-36) (instrumento de QdV genérico) (WARE 1992) e o *Saint George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ) (ferramenta de avaliação de saúde padronizado específico para doenças de vias aéreas) (JONES 1992), ambos validados para uso em português do Brasil (CICONELLI 1999; SOUSA 2000). Conforme já feito previamente, para evitar se trabalhar diretamente com todos os itens do SF-36, suas dimensões foram reduzidas a um único valor, o índice do SF-36 (ISF): os oito itens foram considerados e o ISF foi calculado como a média dos mesmos (PAGANO 2004; BOMBARDIER 2000). Uma diminuição no escore do SGRQ corresponde a melhora e uma variação de 4 pontos é considerada clinicamente significativa (JONES 1992; SOUSA 2000). Pelo contrário, diminuição no escore do SF-36 reflete piora na QdV. Após 6 meses de seguimento, os pacientes respondiam aos questionários a cada 3 meses; após 1 ano, a cada 6 meses.

RESULTADOS

O diagrama *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT) (MOHER 2005) mostra as fases e os procedimentos do estudo na figura 3.

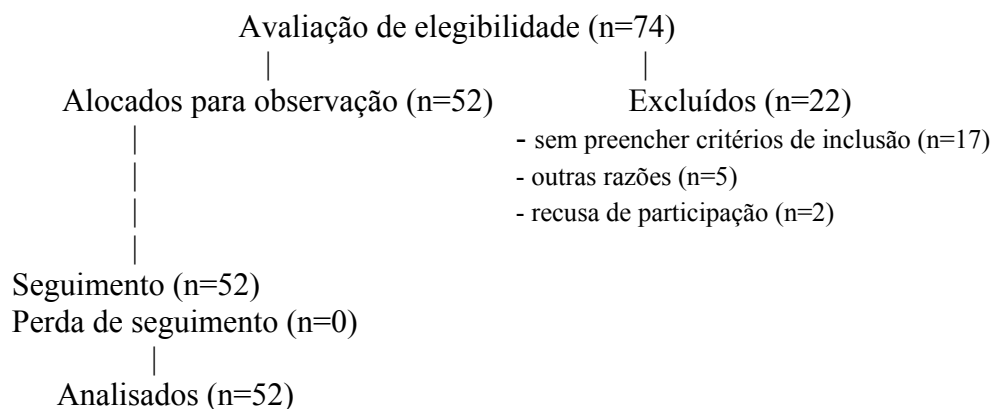


Figura 3. Fluxo de pacientes durante os procedimentos do estudo (diagrama CONSORT) da coorte com LPN.

Cinquenta e dois pacientes consecutivos com LPN foram incluídos no estudo, de três centros, de agosto de 2004 a junho de 2006, e seguidos até o óbito ou novembro de 2007. Os centros recrutadores foram: Instituto de Oncologia de Jundiaí (n=7), Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (n=18) e Hospital do Câncer A.C. Camargo (n=27), todos no estado de São Paulo, no Brasil.

O critério diagnóstico foi baseado em resultados histopatológicos de tecido de pulmão em 25% da série, enquanto três quartos tiveram diagnóstico baseado nos três critérios menores associados, descritos previamente (CERVANTES 1979). Trinta e quatro pacientes (65%) realizaram investigação de infecção associada, fosse ela fúngica ou por bacilo álcool-ácido resistente, e tal diagnóstico foi excluído, por: biópsia de pulmão ou pleura, pesquisa em escarro, lavado bronco-alveolar, ou derrame pleural ou pericárdico. O seguimento mediano e médio foi, respectivamente, de 32 e 108 dias após a inclusão (faixa: 0-761+ dias); em novembro de 2007, 1 paciente ainda estava vivo; 79% dos pacientes foram seguidos por menos de 6 meses, devido a desfecho desfavorável e óbito.

Características dos pacientes

A idade mediana foi de 60,5 anos; 65% eram mulheres. A KPS foi de 60%. Os dados demográficos dos pacientes estão mostrados na tabela 3, os resultados de exames na tabela 4 e a situação de sobrevida em 1 mês (após recrutamento), de acordo com variáveis selecionadas, na tabela 5.

	Mediana	Médian±DP	Faixa	Intervalo interquartil
Idade (anos)	60,5	60,3±12	37-84	52,2-68,8
KPS (%)	60	60,4±21,3	10-90	50-80
IMC (kg/m ²)	24	25,1±5,7	16,3-41	21-27,7
ICC	7	6,9±1,2	6-10	6-7
Hemoglobina (g/dL)	12,1	11,8±2,4	4,9-16,7	10,1-13,4
Sexo – feminino: no. (%)		34 (65)		
Sítio primário de neoplasia: no. (%)	Pulmão		28 (54)	
	Mama		18 (34)	
	Esôfago		2 (4)	
	Estômago		1 (2)	
	Pâncreas		1 (2)	
	Reto		1 (2)	
	Osso		1 (2)	
Histologia: no. (%)	Adenocarcinoma			37 (71)
	Carcinoma espinocelular			5 (10)
	Carcinoma de pulmão de células não-pequenas (carcinoma não classificado)			9 (18)
	Condrossarcoma			1 (2)

Legenda. DP: desvio-padrão; AGA: análise de gases arteriais.

Tabela 3. Características dos pacientes com LPN.

	Mediana	Médian±DP	Faixa	Intervalo interquartil
SpO ₂ , % (n=31)	91	91±4,4	80-98	88-94
<i>AGA (n=38)</i>				
PO ₂ , mmHg	65,9	71,5±19	43-125	59,3-79
PCO ₂ , mmHg	37,1	39,1±9,2	24,5-64,6	33,5-41
pH	7,442	7,434±0,08	7,197-7,707	7,419-7,470
HCO ₃ ⁻ , mEq	24,8	24,7±3,7	16,7-33,9	22-27
SatO ₂ , %	93,4	92,3±5,3	74-99,1	92-95,6
<i>PFP (n=24) – % do prediçod</i>				
VEF1	58,5	60,2±20,3	28-103	42-68
CVF	62	62,3±21,1	24-101	42,5-80
FEF 25-75	58	62,7±27,9	25-107	38-82
DLCO (n=10)	58,5	53,3±14,6	31-73	38,8-64,8

Tabela 4. Resultados oximetria de pulso (SpO₂), análise de gases arteriais (AGA) e prova de função pulmonar (PFP)

Variáveis		Óbito	Vivo	P *
Toda coorte; n (%)		24 (46)	28 (54)	-
<i>Parâmetros clínicos</i>				
Sexo	Masculino; n (%)	10 (19)	8 (15)	0,32
	Feminino; n (%)	14 (27)	20 (39)	
Idade, anos	Média (DP)	62,4 (12,7)	58,6 (11,2)	0,26 &
KPS	<60%; n (%)	14 (27)	2 (4)	0,000
	>= 60%; n (%)	10 (19)	26 (50)	
SpO2 (n=31)	<90%; n (%)	9 (29)	12 (39)	0,068
	>=90%; n (%)	8 (26)	2 (7)	
ICC	<7	11 (21)	14 (27)	0,76
	>=7	13 (25)	14 (27)	
Tabagismo	Não; n (%)	8 (15)	16 (31)	0,086
	Sim; n (%)	16 (31)	12 (23)	
Derrame pleural	Não; n (%)	7 (14)	11 (22)	0,57
	Sim; n (%)	15 (31)	16 (33)	
Sítio primário da neoplasia	Pulmão; n (%)	14 (27)	14 (27)	0,62
	Mama; n (%)	7 (14)	11 (21)	
	Trato digestivo; n (%)	3 (6)	2 (4)	
	Osso; n (%)	0	1 (2)	
LPN bilateral	Não; n (%)	2 (4)	9 (17)	0,036
	Sim; n (%)	22 (42)	19 (37)	
Anemia (g/dL)	Hb<10 (n=11)	16 (31)	25 (48)	0,049
	Hb>=10 (n=41)	8 (15)	3 (6)	
<i>Ecocardiografia (n=34)</i>				
Disfunção diastólica (n=31)	Não; n (%)	2 (4)	7 (14)	0,009
	Sim; n (%)	8 (15)	16 (31)	
Disfunção sistólica (n=32)	Não; n (%)	10 (31)	20 (63)	1,0
	Sim; n (%)	0	2 (6)	
Derrame pericárdico (n=33)	Não; n (%)	7 (21)	16 (49)	1,0
	Sim; n (%)	3 (9)	7 (21)	
PSAP (n=34)	<=35 mmHg	5 (15)	13 (38)	0,55
	>35 mmHg	6 (18)	10 (29)	
<i>PFP e AGA (n=24)</i>				
PO2/Hipoxemia (n=38)	<60 (n=10)	9 (24)	19 (50)	0,023
	>=60 (n=28)	8 (21)	2 (5)	
VEF1s	<80% (n=19)	0	5 (21)	0,28
	>= 80% (n=5)	6 (25)	13 (54)	
CVF	<80% (n=17)	2 (8)	5 (21)	1,0
	>=80% (n=7)	4 (17)	13 (54)	

Legenda: * Testes Chi-quadrado de Pearson ou exato de Fischer, a não ser que outro especificado; & teste t de amostras independentes.

Tabela 5. Variáveis selecionadas e situação de sobrevida em 1 mês (n=52, a não ser quando especificado).

Cinquenta e dois por cento dos pacientes tinham outras co-morbidades e o ICC acima de 6; as mais comuns eram: hipertensão arterial sistêmica (50%), diabetes mellitus (27%), dislipidemia (12%) e hipotireoidismo (8%).

Os sintomas respiratórios iniciais foram: dispnéia (48%); tosse (37%); dor torácica (10%) e chiado (2%). Seis pacientes, com LPN diagnosticada por biópsia pulmonar, eram inicialmente assintomáticos (11,5%). Evolutivamente, o quadro clínico incluiu: dispnéia (96%); tosse (85%); dor torácica (65%); chiado (63%); derrame pleural (52%); ortopnéia (50%); perda de peso (42%); hemoptise (19%); edema periférico (17%); ectasia de veia jugular (12%) e cianose (4%). Além disso, é interessante ressaltar que sintomas de estresse, como ansiedade e depressão, foram encontrados em metade dos pacientes. A LPN era bilateral em 79% dos casos. Achados radiológicos são mostrados na tabela 6.

RX de tórax (n=48): no. (%)	▪ Infiltrado –principalmente difuso ou retículo-nodular	44 (92)
	▪ Velamento de ângulo costo-frênico	33 (69)
	▪ Linhas B de Kerley	29 (60)
	▪ Linhas A de Kerley	29 (60)
	▪ Derrame pleural	26 (54)
	▪ Nódulos pulmonares	22 (46)
	▪ Massa pulmonar	14 (29)
	▪ Adenomegalias mediastinais	12 (25)
	▪ Aumento de area cardíaca	7 (16)
TC (n=50): no. (%)	▪ Espessamento de septos interlobulares – principalmente nodular	48 (96)
	▪ Infiltrado pulmonar	43 (86)
	▪ Imagens poligonais subpleurais	40 (80)
	▪ Envolvimento do interstício subpleural	39 (78)
	▪ Espessamento nodular dos feixes peri-broncovasculares	38 (76)
	▪ Espessamento do interstício axial	33 (66)
	▪ Nódulos de 1 cm ou menos	37 (74)
	▪ Nódulos de 1 a 5 cm	35 (70)
	▪ Massa pulmonar	21 (42)
	▪ Derrame pleural	31 (62)
	▪ Adenomegalia	28 (56)
	▪ Distorção da arquitetura pulmonar	22 (44)
	▪ Espessamento pleural	17 (34)
	▪ Derrame pericárdico	8 (16)
	▪ Pneumotórax	1 (2)

Tabela 6. Achados radiológicos na LPN.

As principais complicações agudas associadas à LPN foram: infecção respiratória (35%), insuficiência renal (12%), choque (10%) e infecção do trato urinário (4%).

Avaliação global

O índice de massa corpórea (IMC) tem seus resultados mostrados na tabela 3. Treze por cento dos pacientes tinham $IMC < 20 \text{ kg/m}^2$, mostrando possível síndrome de anorexia-caquexia associada. Por outro lado, 19% deles eram obesos ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$). Cinquenta e quatro por cento dos pacientes com LPN eram ou foram fumantes (mediana de 50 anos-maço; dado faltante para um paciente). A saturação arterial de oxigênio (SpO₂), medida por oximetria de pulso e análise de gases arteriais (gasometria) estão mostradas na tabela 4: 32% tinham SpO₂ abaixo de 90%; por gasometria, 26% tinha PO₂ abaixo de 60 mmHg.

Prova de função pulmonar foi realizada em 24 pacientes (valores expressos como porcentagem do valor predito na tabela 4). Dez pacientes também completaram avaliação da capacidade de difusão de monóxido de carbono (DLCO; não corrigida para hemoglobina). Setenta e nove por cento dos pacientes tinham VEF₁ < 80% do predito; 71% tinham CVF < 80% do predito e 65% tinham FEF₂₅₋₇₅ < 80% do predito.

Também avaliamos 34 pacientes com ecocardiografia e 41% tinham elevação da pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP acima de 35 mmHg), variando de 36 a 82 mmHg (mediana: 43.5), refletindo possível associação de HP. Dois pacientes adicionais tinham sinais de HP, mas não puderam ter a PSAP medida por derrame pericárdico massivo; outro paciente apresentava um desvio para esquerda da curvatura do septo interventricular. Portanto, HP estava presente em até 50% dos pacientes com LPN. A fração de ejeção variou de 46 a 83% (mediana: 69; intervalo interquartil: 63-75), com dados faltantes para 2 pacientes – os mesmos com derrame pericárdico massivo. Além disso, só 6% dos pacientes com ecocardiogramas tinham diminuição da fração de ejeção (FE < 0.55); disfunção diastólica estava presente em 71% e derrame pericárdico em 29% dos pacientes.

Broncoscopia foi realizada em 22 pacientes. Em 74% dos casos, biópsia trans ou endobrônquica foi coletada. Catorze casos tiveram coleta de lavado bronco-alveolar (LBA), 12 com citologia oncótica (metade destas com resultado positivo).

Avaliação de qualidade de vida associada à saúde

Quarenta e seis pacientes responderam a questionários de QdV no início do seguimento, se tivessem capacidades cognitivas aceitáveis; seis estavam muito doentes e incapacitados ou sob ventilação mecânica invasiva. Na inclusão, os valores de QdV e seus domínios estão expostos na figura 4. Os valores aumentam conforme a QdV melhora pelo SF-26; no entanto, eles diminuem conforme a QdV aumenta pelo SGRQ. A evolução da QdV ao longo do tempo também está mostrada na figura 4 e tabela 7.

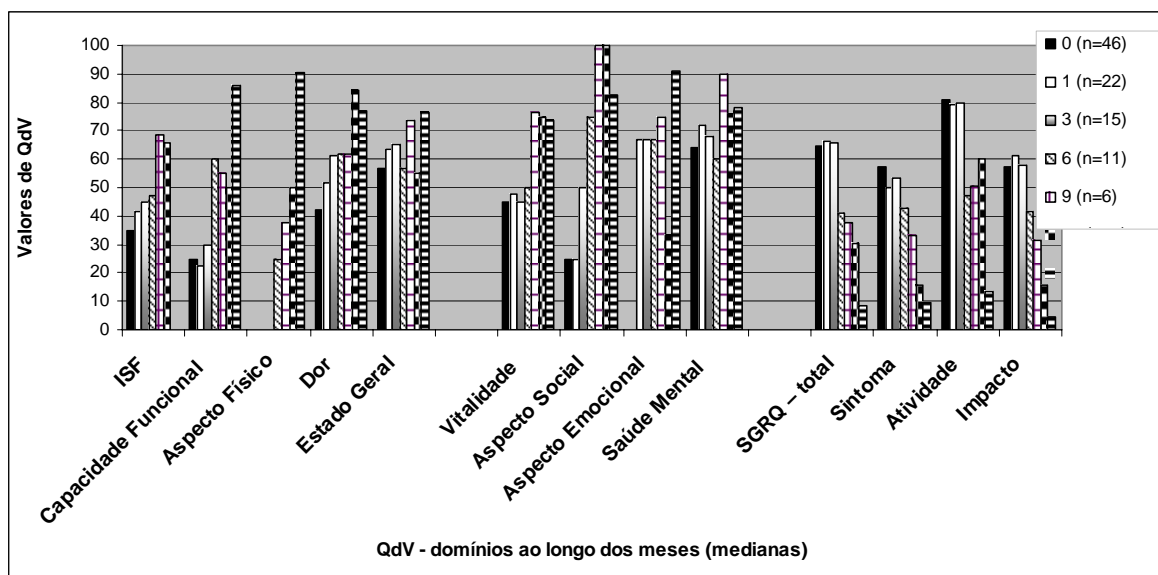


Figura 4. Qualidade de vida ao longo do tempo (em meses do recrutamento).

Legenda:

* Valores médios de referência do SF-36 de uma amostra de brasileiros – Martinez 2000.

& Valores médios de referência de população de uma série espanhola - Ferrer 2002.

QdV: mediana (intervalo interquartil)	0 (n=46)	1 (n=22)	3 (n=15)	6 (n=11)	9 (n=6)	12 (n=5)	Referências: média±DP* ^{&}
<i>ISF</i>	34,7 (24,8-48,8)	41,7 (23,5- 72,7)	44,8 (32,4-70,5)	48,4 (33,3-91,3)	68,8 (43,3-84,2)	65,9 (32,1-84,2)	-
Capacidade funcional	25 (5-43,3)	22,5 (3,8-57,5)	30 (5-65)	60 (15-80)	55 (28,8-64,4)	50 (22,5-65)	86,2±2,47
Aspecto físico	0 (0-0)	0 (0-56,3)	0 (0-25)	25 (0-100)	37,5 (0-100)	50 (12,5-87,5)	90,4±4,34
Dor	42 (22-72)	51,5 (28,8- 72,5)	61 (40-84)	62 (22-100)	62 (24-100)	84 (47-100)	76,7±3,17
Estado geral	57 (42-72)	63,5 (32,7- 82,8)	65 (32-87)	57 (25-87)	73,5 (46,5-93,3)	55 (31-82)	76,3±2,48
Vitalidade	45 (25-61,3)	47,5 (20-76,3)	45 (30-70)	50 (20-85)	76,3 (50-91,3)	75 (52,5-87,5)	73,5±2,39
Aspecto social	25 (0-65,6)	25 (0-90,6)	50 (12,5-100)	75 (37,5-100)	100 (43,8-100)	100 (18,8-100)	82,7±3,84
Aspecto emocional	0 (0-41,7)	66,7 (12,5-100)	66,7 (0-100)	66,7 (0-100)	75 (25-100)	33,3 (0-100)	91,2±3,54
Saúde mental	64 (43,5-78)	72 (31-88)	68 (44-96)	60 (32-96)	90 (44,8-94)	76 (38-88)	78,2±2,35
<i>SGRQ – total</i>	64,8 (46,1-78,2)	66,5 (39,2- 75,3)	65,6 (33,5-76,2)	40,8 (21,7-61,7)	37,7 (23,6-58,5)	30,5 (20,6-72)	8,4±11,33
Sintomas	57,3 (47,7-79)	50,2 (35,9- 72,7)	53,4 (19-84)	42,5 (11,6-65)	33,4 (9,2-62,1)	15,5 (6,1-45,1)	9,7±13,24
Atividade	80,9 (63-92,5)	79,4 (72,3- 92,5)	79,7 (48,2-93,3)	47,4 (29,4-79,2)	50,7 (38-74,6)	60,1 (44,2-93,9)	13,4±17,63
Impacto	57,5 (37,7-76,5)	61,3 (37,4- 71,3)	57,6 (23,9-72,7)	41,6 (13,9-57,1)	31,6 (16,1-48,1)	15,9 (11,1-69,5)	4,7±9,92

* Valores de referência do SF-36 de uma amostra da população brasileira segundo Martinez et al. 2000.

& Valores de referência do SGRQ de amostra da população geral segundo Ferrer et al. 2002.

Tabela 7. Qualidade de vida ao longo do seguimento (meses após inclusão no estudo).

Tratamento e sobrevida

Os tratamentos utilizados estão expostos na tabela 8. Sedação ativa paliativa foi instituída em 40% dos pacientes, principalmente devido à dispnéia extremamente desconfortável ou agitação, em insuficiência respiratória refratária, com uma combinação de opióide forte e benzodiazepínico na maioria dos casos (morfina e midazolam).

Tratamento	Subtipo	%
Corticoterapia	Sistêmica	77
	Inalatória	13
Opióides	Fracos	63
	Fortes	56
Oxigênio		62
Diuréticos		62
Terapia inalatória	Brometo de ipatrópio	62
	Beta2-agonistas	58
Terapia oncológica sistêmica	Quimioterapia	60
	Hormonioterapia	6
Fisioterapia		54
Benzodiazepínicos		48
Sedação paliativa		40
Toracocentese		38
Antidepressivos		35
Transfusões de sangue		23
Bloqueadores de canais de cálcio		15
Pericardiocentese		10

Tabela 8. Tratamentos paliativos em LPN (percentagens).

Para os 28 pacientes vivos após 1 mês de seguimento e que responderam aos questionários de QdV ou tiveram deterioração clínica, 42% estabilizaram ou melhoraram e diminuíram os valores do ISF e 50% estabilizaram ou melhoraram e aumentaram o escore total do SGRQ. De acordo com os tratamentos, benefício de QdV está exposto na tabela 6. Pacientes tratados com quimioterapia tiveram maior sobrevida, quando comparados com aqueles sem tratamento oncológico específico, mesmo após correção para KPS, conforme mostrado na tabela 9.

Tratamentos			Benefício de QdV pelo ISF		χ^2 de Pearson ou teste exato de Fischer	Benefício de QdV pelo SGRQ		χ^2 de Pearson ou teste exato de Fischer
			Não n (%)	Sim n (%)	P	Não n (%)	Sim n (%)	P
Opióides	Fraco	Não	6 (21)	8 (29)	0,13	8 (29)	6 (21)	0,45
		Sim	10 (36)	4 (14)		6 (21)	6 (29)	
	Forte	Não	2 (7)	4 (14)	0,18	3 (11)	3 (11)	1,0
		Sim	14 (50)	8 (29)		11 (39)	11 (39)	
Diuréticos	Forte	Não	9 (32)	6 (21)	0,35	8 (29)	7 (25)	0,71
		Sim	7 (25)	6 (21)		6 (21)	7 (25)	
Bloqueadores de canais de cálcio	Fraco	Não	6 (21)	6 (21)	0,51	7 (25)	5 (18)	0,45
		Sim	10 (36)	6 (21)		7 (25)	9 (32)	
Antidepressivos	Forte	Não	14 (50)	9 (32)	0,62	14 (50)	9 (32)	0,04
		Sim	2 (7)	6 (11)		0	5 (18)	
Benzodiazepínicos	Fraco	Não	6 (21)	7 (25)	0,27	5 (18)	8 (29)	0,26
		Sim	10 (36)	5 (18)		9 (32)	6 (21)	
Corticosteróides	Forte	Não	9 (32)	6 (21)	0,74	7 (25)	8 (29)	0,71
		Sim	7 (25)	6 (21)		7 (25)	6 (21)	
Transfusão de sangue	Sistêmicos	Não	3 (11)	2 (7)	1,0	5 (18)	0	0,04
		Sim	13 (46)	10 (36)		9 (32)	14 (50)	
	Inalatórios	Não	14 (50)	10 (36)	1,0	13 (46)	11 (39)	0,6
		Sim	2 (7)	2 (7)		1 (4)	3 (11)	
Fisioterapia	Fraco	Não	12 (43)	10 (36)	0,67	11 (39)	11 (39)	1,0
		Sim	4 (14)	2 (7)		3 (11)	3 (11)	
Ventilação assistida	Forte	Não	5 (18)	9 (32)	0,02	7 (25)	7 (25)	1,0
		Sim	11 (39)	3 (11)		7 (25)	7 (25)	
	Não-invasiva	Não	15 (54)	12 (43)	1,0	13 (46)	14 (50)	1,0
		Sim	1 (4)	0		1 (4)	0	
Invasiva	Não	14 (50)	11 (39)	1,0	12 (43)	13 (46)	1,0	
	Sim	2 (7)	1 (4)		2 (7)	1 (4)		

Tabela 9. Estabilização ou melhora da QdV (ISF e SGRQ) de acordo com os tratamentos.

A sobrevida mediana (do diagnóstico até a última avaliação ou óbito) foi de 81 dias, com variação de 1 a 1460+ dias (média: 206; intervalo de confiança de 95%: 129-284). Catorze pacientes (27%) tiveram uma sobrevida inesperada de mais de 6 meses, ainda mostrando valores de QdV razoáveis (figura 4). A figura 5 ilustra a curva de sobrevida de nossa coorte, além de compará-la a outras adaptadas de publicações prévias (HOMINAL 1999; BRUCE 1996). A causa principal de óbito foi a insuficiência respiratória (96%); uma paciente faleceu de insuficiência hepática pela progressão de metástases hepáticas de câncer de mama e outra paciente, por choque hemorrágico devido a sangramento de tumor endobrônquico de pulmão.

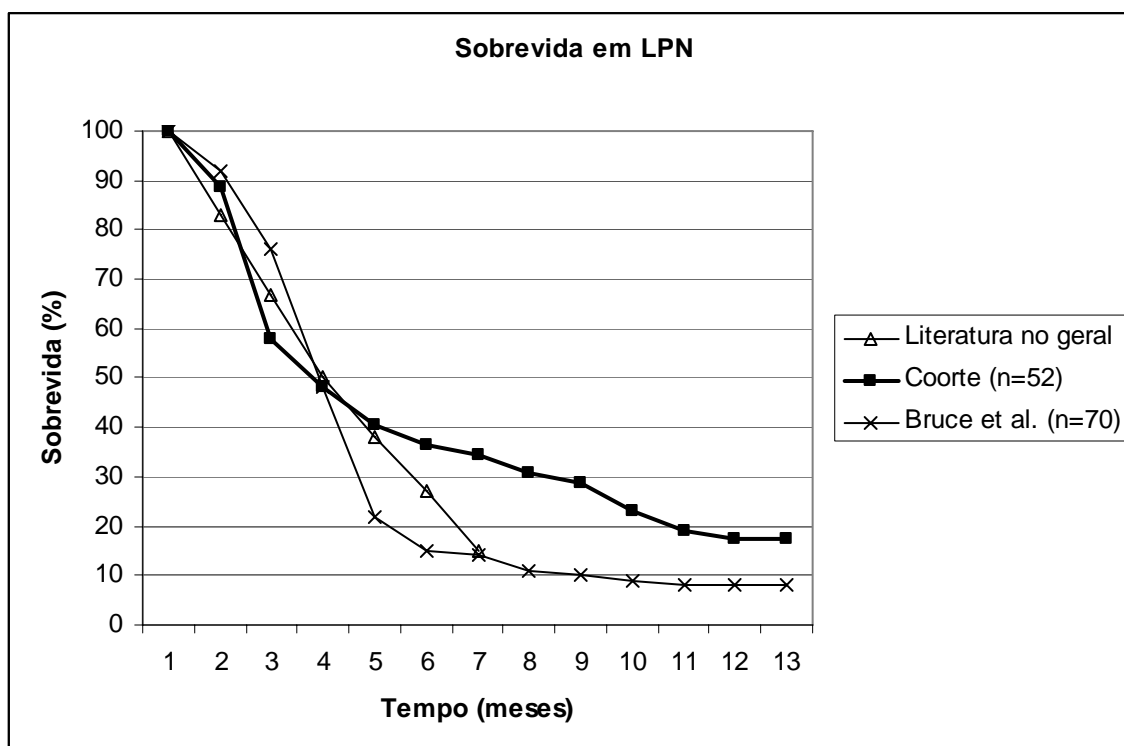


Figura 5. Curva de sobrevida na LPN.

Fatores prognósticos

Em nossa série, algumas variáveis foram estatisticamente significantes para predizer o status de sobrevida em um mês, conforme exposto na tabela 5: $KPS \geq 60\%$, $Hb \geq 10$ g/dL, LPN unilateral, disfunção diastólica, $PO_2 \geq 60$ mmHg (sem hipoxemia), uso de antidepressivos, tratamento sistêmico oncológico e sem necessidade de ventilação assistida não-invasiva.

Variáveis encontradas como preditoras significantes de maior sobrevida mediana estão mostradas na tabela 7: $KPS \geq 60\%$, $SpO_2 \geq 90\%$, $Hb \geq 10$ g/dL, sem hipoxemia ($PO_2 \geq 60$ mmHg), sem necessidade de oxigenioterapia; tratamento com opióide fraco, tratamento oncológico sistêmico (químico ou hormonioterapia) – mesmo quando corrigido para KPS acima de 50%, e ausência de ventilação assistida. Nem sinais de HP, nem corticoterapia foram preditores significantes de sobrevida aumentada. O número de pacientes arrolados não nos permitiu a realização de análise multivariada de fatores prognósticos,

Em um quadro clínico geralmente complicado, a manutenção ou melhora de QdV é importante para ser almejada em um contexto de cuidados paliativos para LPN (GUPTA 2007). De forma interessante, encontramos que a fisioterapia estava relacionada a paradoxal possível malefício no ISF (tabela 6). Isso provavelmente se explica pelo fato de que a mesma deve ter sido indicada para pacientes mais sintomáticos e comprometidos, inclusive fisicamente, com capacidade funcional mais baixa e que, portanto, que já tinham um prognóstico pior. O uso de bloqueador de canal de cálcio e corticoterapia sistêmica mostraram relação com benefício pelo SGRQ (tabela 6). Ressaltamos que, apesar da corticoterapia ser frequentemente indicada como escolha para tratamento de LPN, ainda falta forte evidência para seu uso. Portanto, nossa série contribui neste aspecto, mostrando que o uso de corticosteróides pode melhorar a QdV de pacientes com LPN, em curto prazo.

As correlações de sobrevida com variáveis selecionadas e tratamentos estão apresentada na tabela 10.

Variáveis	Sobreviva mediana	IC 95%		P (log-rank de Kaplan-Meier)
Idade (anos)				
< 65 (n=31)	41	0	98	0,0654
>= 65 (n=21)	22	4	40	
Sexo				
masculino (n=18)	20	5	35	0,45
feminino (n=34)	32	8	56	
KPS				
<60% (n=16)	5	1	9	0,0000
>= 60% (n=36)	43	0	122	
ICC				
6 (n=25)	35	0	73	0,38
>=7 (n=27)	32	17	47	
Anemia (g/dL)				
Hb<10 (n=11)	8	0	19	0,022
Hb>=10 (n=41)	35	25	45	
SpO2				
<90% (n=10)	6	0	12	0,003
>=90% (n=21)	39	5	73	
PO2 (mmHg)/Hipoxemia				
<60 (n=10)	6	0	14	0,0001
>=60 (n=28)	41	0	98	
Disfunção sistólica				
EF<0.55 (n=2)	93	-	-	0,92
EF>=0.55 (n=30)	43	0	153	
PSAP (mmHg)				
<35 (n=16)	41	0	228	0,33
>=35 (n=18)	43	0	135	
VEF1s				
<80% (n=19)	39	23	55	0,15
>= 80% (n=5)	264	178	350	
CVF				
<80% (n=17)	43	0	194	0,42
>=80% (n=7)	224	0	478	

Tabela 10A. Sobrevida mediana após inclusão (dias) e variáveis selecionadas

Variáveis	Sobreviva mediana	IC 95%		P (log-rank de Kaplan-Meier)
<i>Tratamentos</i>				
Oxigênio				
Não (n=20)	68	0	239	0,001
Sim (n=32)	20	10	30	
Opióides				
Fraco				
Não (n=19)	10	4	16	0,038
Sim (n=33)	41	0	82	
Forte				
Não (n=24)	35	21	49	0,12
Sim (n=28)	16	0	37	
Bloqueadores de canais de calico				
Não (n=44)	31	14	48	0,52
Sim (n=8)	43	0	125	
Antidepressivos				
Não (n=33)	16	5	27	0,076
Sim (n=19)	68	0	162	
Benzodiazepínicos				
Não (n=27)	32	15	49	0,78
Sim (n=25)	31	1	63	
Corticosteróides				
Sistêmicos				
Não (n=12)	12	0	34	0,81
Sim (n=40)	32	26	38	
Inalatórios				
Não (n=45)	32	16	48	0,18
Sim (n=7)	117	0	366	
Químio ou hormonioterapia				
Não (n=21)	15	8	22	0,0006
Sim (n=31)	68	0	157	
Filtrado para KPS \geq 60%				
Não (n=10)	32	17	47	0,0118
Sim (n=26)	117	0	247	
Ventilação assistida				
Não-invasiva				
Não (n=41)	41	3	79	0,0000
Sim (n=11)	6	4	8	
Invasiva				
Não (n=42)	35	22	48	0,037
Sim (n=10)	10	0	4	

Tabela 10B. Sobrevida mediana após inclusão (dias) e variáveis selecionadas

DISCUSSÃO

Conforme esperado, o período de seguimento e sobrevida foi curto, devido ao prognóstico de sobrevida desfavorável e a alta mortalidade precoce da LPN: 79% dos pacientes faleceram em menos de 6 meses; em artigo prévio, 72% deles foram seguidos por 2 a 7 meses apenas (ZHANG 2006). Excetuando-se 6 pacientes, todos apresentaram sintomas precocemente em nossa série (88.5%), como já reportado; são descritos casos assintomáticos em cerca de 10% das vezes (CERVANTES 1979; HAROLD 1952; GUPTA 2005). Alguns pacientes podem ter apresentado longos períodos com sintomas, mas sem diagnóstico definitivo, devido à inespecificidade dos achados em uma síndrome de câncer avançado, ou tiveram sintomas pouco específicos ou mesmo coincidentes com os sintomas dos cânceres primários, como é o caso em tumores do pulmão e de neoplasias de mama metastáticas para os pulmões. O encaminhamento tardio pode ser uma complicação de um quadro já com prognóstico desfavorável, principalmente em relação à possibilidade de controle de sintomas e melhora de qualidade de vida (GUPTA 2007; TSAI 2006). Os sintomas mais importantes foram a dispnéia e a tosse (96% e 85%), que são descritas por ocorrerem em 45-94% e 18-78% dos pacientes com LPN, respectivamente (CERVANTES 1979; SOARES 1993; BRUCE 1996; WEYNANTS 1984).

Podemos enfatizar a maior incidência em pessoas mais idosas (56% com 60 anos ou mais) e o predomínio no sexo feminino, conforme já assinalado (CERVANTES 1979), e em contraste com os achados de outras séries (60% em homens) (BRUCE 1996). Conforme descrito, adenocarcinoma é o achado histopatológico mais prevalente (CERVANTES REQUENA 1979, BRUCE 1996) - 71% em nossa série. Além disso, a maioria dos pacientes (88%) tinha cânceres de pulmão ou mama, doenças bastante prevalentes e, inclusive, pelo menos para os tumores de mama, com vários tratamentos disponíveis para prolongar a sobrevida, de modo que apresentações mais raras de metástases podem se desenvolver e manifestar. Em uma série retrospectiva similar, cânceres de pulmão, do trato digestivo e de mama foram responsáveis por LPN com frequência de 47%, 32% e 21%, respectivamente (ZHANG 2006). Numa coorte de autópsias em 44 casos, frequências relativas de 18% e 7% foram encontradas para neoplasias de pulmão e de mama. Já a

prevalência de LPN em cânceres de pulmão, pâncreas, esôfago, cólon-reto e mama podem ser de até 35%, 33%, 23%, 22% e 19%, respectivamente (SOARES 1993).

A maioria dos pacientes apresentava espessamento nodular dos septos interlobulares na TC de tórax, que distingue a LPN de edema pulmonar ou fibrose intersticial (TUCAKOVIC 2001), e é esperada em 75-100% dos pacientes. Os achados típicos de interstício subpleural espessado, com imagens poligonais, e espessamento dos feixes bronco-vasculares foram achados conforme esperado (cerca de 88% e 63-81%, respectivamente) (BRUCE 1996; MARCHIORI 2000). Em nossa série, as frequências de bilateralidade (improvável na sarcoidose), massa, nódulos maiores (1-5 cm), adenomegalia hilar e derrame pleural (rara na sarcoidose) em 79%, 42%, 70%, 56% e 62%, respectivamente, podem ser comparadas a dados reportados anteriormente (SOARES 1993; HONDA 1999). A avaliação adequada da suspeita de LPN é mandatória, uma vez que há muitos diagnósticos diferenciais, tais como: infecção, insuficiência cardíaca congestiva, fibrose induzida por radiação ou droga, embolia pulmonar, outras fibroses pulmonares etc. (CERVANTES 1979; GUPTA 2005; TUCAKOVIC 2001; BENARD 2005; AIELLO 1998; REGUEIRO 2005; VAUGHN 2006).

Obesidade (PARAMESWARAN 2006) ou síndrome de anorexia-caquexia (DAHELE 2004) (19% e 13% em nossa coorte) podem ter complicado os problemas respiratórios, para os quais é importante ressaltar a dificuldade na melhora de controle de sintomas (TSAI 2006; HARDY 2001).

Os valores encontrados na PFP são similares aos descritos previamente (WEYNANTS 1984): distúrbios mistos, com achados restritivos e obstrutivos (71% e 79% em nossa série).

O seguimento dos pacientes ajuda a definir a importância das co-morbidades e complicações nos sintomas, além de facilitar o planejamento terapêutico. Avaliações de rotina simples podem ajudar a estratificar os pacientes de acordo com os fatores prognósticos, como feito previamente com a SpO₂ (MARTINS 2005). A KPS continua a ser incluído na análise de fatores prognósticos e está independentemente associado com sobrevida global, por exemplo, em cânceres de pulmão e cabeça e pescoço (SANABRIA 2007). Além disso, estamos numa era na qual é importante diferenciar o comprometimento

da capacidade funcional (*performance status*) do peso tumoral, das co-morbidades, ou de ambos (LANGER 2006). Inclusive, as escalas de capacidade funcional são capazes de ajudar na predição de desfechos em pacientes sob cuidados paliativos (OLAJIDE 2007).

Até 50% dos casos de LPN mostraram elevação de PSAP. De modo similar, em um estudo com pacientes com combinação de fibrose pulmonar e enfisema, HP estava presente em 47% dos pacientes ao diagnóstico e eles tiveram sobrevida ruim (COTTIN 2005). Adicionalmente, HP é uma complicação comum da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e a insuficiência cardíaca direita, somada ao déficit ventilatório, impõe um curso clínico progressivamente pior (NAEIJJE 2005). No entanto, a elevação de PSAP não pareceu influenciar nem a sobrevida, nem a QdV na nossa série (DETTINO 2006).

O tratamento sintomático deve ser máximo e ativo, para oferecer melhor QdV aos pacientes e seus familiares, podendo incluir corticosteróides, oxigenioterapia, toracocentese, pleurodese, morfina etc. Tratamentos individualizados, direcionados etiologicamente, são importantes para a maioria dos casos (HOMINAL 1999). Corticoterapia pode melhorar a QdV e aumentar a sobrevida (CERVANTES 1979; HARDY 2001). Diuréticos podem ajudar na manutenção da euvolemia, uma vez que até 72% dos pacientes podem ter associação de disfunção diastólica complicando a LPN.

Em relação ao uso de corticóides, em um estudo de acompanhamento prospectivo do uso de dexametasona para 106 pacientes de uma unidade de cuidados paliativos, o subgrupo de 10 pacientes com LPN e 15 pacientes com dispnéia, em sua maioria, não teve melhora ou teve piora dos seus escores de sintomas – dos 13 pacientes avaliáveis com dispnéia, apenas 39% referiram melhora sintomática. Seus principais efeitos colaterais foram candidíase oral e miopatia proximal, com agitação, distúrbio do sono, dispepsia e *rash* cutâneo. Os autores sugerem que seu uso deve ser com a menor dose efetiva e completamente descontinuado em caso de ausência de benefício (HARDY 2001).

Como é o caso em DPOC, conforme a LPN progride, as limitações pessoais pioram e poucas intervenções influenciam nessa evolução; logo, avaliação de risco e custo-benefício e análises de recursos e acessibilidade são mandatórios (SANT'ANNA 2003). Perto do final da vida, a QdV se torna ainda mais importante que outros desfechos, como tempo de sobrevida. Sedação paliativa para dispnéia refratária ou outros sintomas mal

controlados pode ser a única medida ética e de compaixão para aliviar o sofrimento dos pacientes (LEVY 2005). Os valores de QdV em nossa série de LPN são, inclusive, piores que aqueles em fibrose intersticial pulmonar (MARTINEZ 2000) e DPOC em quase todos os domínios do SF-36 e comparáveis aos domínios do SGRQ para pacientes com DPOC (SANT'ANNA 2003).

Para comparar os valores do SGRQ com sujeitos normais de uma população geral, não encontramos valores brasileiros de referência, então utilizamos uma comparação espanhola (FERRER 2002) (figura 2). Nesse estudo, os autores apresentaram tabelas e normas de percentis do SGRQ, além de comentar que o SGRQ pode refletir os impactos de co-morbidades na QdV.

O principal fator de bom prognóstico na LPN é a identificação de um sítio primário de neoplasia que seja quimio ou hormônio-sensível (HOMINAL 1999). Em um único estudo publicado de pacientes com câncer de mama com metástases de linfangite pulmonar, a alveolite linfocítica foi associada com melhor prognóstico global (LOWER 1992), o que pode explicar o benefício com corticoterapia; no entanto, o tratamento etiológico é o meio mais importante de aumentar a sobrevida (tabela 7).

Na LPN, com prognóstico reservado, é importante discutir as perspectivas da doença e suas possibilidades terapêuticas com os pacientes, os familiares e os profissionais de saúde envolvidos, para aumentar o nível de satisfação de todos (REGO LINS FUMIS 2006) e a comunicação é considerada um ponto crucial no cuidado de pacientes com câncer avançado, inclusive se com problemas respiratórios associados (RIPAMONTI 1999 e 2002). A avaliação de QdV facilita melhorias na relação médico-paciente (DETMAR 2002) e o uso de informação prognóstica validada e refinada é crucial para ajudar na definição do plano de tratamento de suporte e paliativo, uma vez que a análise de parâmetros de custo-benefício e objetivos realistas são essenciais em cuidados paliativos oncológicos de boa qualidade, inclusive em síndromes severas e difíceis, como é o caso da LPN.

CONCLUSÃO

Apesar do fato da QdV ser geralmente ruim, com curta sobrevida para pacientes com LPN, ela pode melhorar e possibilitar sobrevida mais longa com cuidados paliativos ativos. Segundo os objetivos propostos, temos as seguintes conclusões abaixo:

1) Os parâmetros clínicos e de exames complementares foram descritos na seção de resultados.

2) A prevalência de co-morbidades foi: hipertensão arterial sistêmica (50%), diabetes mellitus (27%), dislipidemia (12%) e hipotireoidismo (8%). O índice de co-morbidades de Charlson (ICC) mediano foi de 7. A prevalência de insuficiência cardíaca congestiva foi de: 6% sistólica e 71% diastólica; de caquexia foi de 13% e de hipertensão pulmonar foi de 50%.

As principais complicações agudas associadas à LPN foram: infecção respiratória (35%), insuficiência renal (12%), choque (10%) e infecção do trato urinário (4%).

3) Determinamos a sobrevida em uma coorte de pacientes com LPN – mediana de 81 dias, com variação de 1 a 1460+. Identificamos, como fatores prognósticos de status de sobrevida em um mês: Karnofsky *performance scale* (KPS) $\geq 60\%$, hemoglobina (Hb) ≥ 10 g/dL, LPN unilateral, PO₂ ≥ 60 mmHg, tratamento oncológico sistêmico e sem necessidade de ventilação assistida não-invasiva. Preditores significantes de maior sobrevida mediana foram: KPS $\geq 60\%$, SpO₂ $\geq 90\%$, Hb ≥ 10 g/dL, sem hipoxemia (PO₂ ≥ 60 mmHg), sem necessidade de oxigenioterapia, tratamento com opióide fraco, tratamento oncológico sistêmico e ausência de ventilação assistida.

4) Quantificamos a qualidade de vida, ao diagnóstico e periodicamente, em pacientes com diagnóstico de LPN, comprometida e com tendência ao declínio rápido, mas com possibilidade de manutenção ou melhora conforme a instituição de cuidados paliativos.

5) Avaliamos as principais condutas instituídas comunitariamente em pacientes com LPN, que foram: corticoterapia, uso de opóides e diuréticos, oxigenioterapia, quimioterapia

e fisioterapia. A corticoterapia e a quimioterapia tiveram impacto favorável na melhora da qualidade de vida e na sobrevida dos indivíduos com LPN, respectivamente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Acikgoz G, Kim SM, Houseni M, Cermik TF, Intenzo CM, Alavi A. Pulmonary lymphangitic carcinomatosis (PLC): spectrum of FDG-PET findings. *Clin Nucl Med* 2006;31(11):673-8
- Aiello VD, Mansur AJ, Lopes EA, Bellotti G, Pileggi F. Severe pulmonary hypertension due to carcinomatous lymphangitis of the lungs associated with unsuspected gastric cancer. *Am Heart J* 1988; 116(1 Pt 1):197-8
- Andral G. Précis d'anatomie pathologique. Paris: Chez Gabon 1829;2:44
- Aranda C, Sidhu G, Sasso LA, Adams FV. Transbronchial lung biopsy in the diagnosis of lymphangitic carcinomatosis. *Cancer* 1978; 42:1995-8
- Beaufils P, Cywiner-Golenzer C, Perrault MA, Rymer R, Slama R. [Pulmonary arterial hypertension caused by neoplastic thrombosis of the pulmonary artery]. *Arch Mal Couer Vaiss* 1978; 71(7):816-22
- Benard G, Kavakama J, Mendes-Giannini MJ, Kono A, Duarte AJ. Contribution to the natural history of paracoccidioidomycosis: identification of the primary pulmonary infection in the severe acute form of the disease-a case report. *Clin Infect Dis* 2005;40(1):e1-4
- Bombardier C. Outcome assessments in the evaluation of treatment of spinal disorders: summary and general recommendations. *Spine* 2000;25(24):3100-3
- Bouchet C, Guillemin F, Hoang Thi TH, Cornette A, Briçon S. Validation du questionnaire St Georges pour mesurer la qualité de vie chez les insuffisants respiratoires chroniques. *Rev Mal Respir* 1996; 13:43-6
- Bostaca I, Ciurea O, Jescu M, Florea N, Costachescu G. [The heart: a spectator or participant in neoplasms? Neoplastic subacute cor pulmonale]. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 1995; 99(3-4):53-61
- Brisbane JU, Howell DA, Bonkowsky HL. Pulmonary hypertension as a presentation of hepatocarcinoma. Report of a case and brief review of the literature. *Am J Med* 1980; 68(3):466-9
- Browner WS, Newman TB, Cummings SR, Hulley SB. Estimando o tamanho de amostra e o poder estatístico: pontos básicos. Capítulo 6: pp. 83-110. *In Delineando a Pesquisa Clínica*. Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady D, Hearst N, Newman TB (ed.). Segunda edição. Porto Alegre. Artmed Editora, 2003
- Bruce DM, Heys SD, Eremin O. Lymphangitis carcinomatosa: a literature review. *J R Coll Surg Edinb* 1996; 41(1):7-13

- Castaner E, Gallardo X, Pallardo Y, Branera J, Cabezuelo AM, Mata JM. Diseases affecting the peribronchovascular interstitium: CT findings and pathologic correlation. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2005;34(2):63-75
- Cervantes Requena F, Costa Roma J, Vivancos Lleida J, Blajot I, Balcells Gorina A. Linfangitis carcinomatosa pulmonar: estudo de 21 casos. [Carcinomatous lymphangitis of the lung. Report of 21 cases (author's transl)]. *Med Clin (Barc)* 1979; 72(6):231-5
- Chandler GN, Telling M. Lymphangitis carcinomatosa. *Brit Med J* 1952; 2:639
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40(5):373-83
- Chi-Ting Liau, Shin-Ming Jung, Kun-Eng Lim, Hsin-Nung Shih. Pulmonary lymphangitic sarcomatosis from cutaneous angiosarcoma: an unusual presentation of diffuse interstitial lung disease. *Jpn J Clin Oncol* 2000; 30(1):37-39
- Chomette G, Auriol M, Sevestre C, Acar J. [Metastatic pulmonary emboli: clinical types and incidence]. *Ann Med Intern (Paris)* 1980; 131(4):217-21
- Ciconelli RM. Tradução para o português e validação do questionário genérico de avaliação da qualidade de vida “Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey” (SF-36). [tese] São Paulo (SP): Universidade Federal de São Paulo; 1997
- Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W et al. Tradução para a Língua Portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). *Rev Bras Reumatol* 1999;39:143-150
- Cottin V, Nunes H, Brillet PY, Delaval P, Devouassoux G, Tillie-Leblond I et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J* 2005;26(4):586-93.
- Craft PS, Reading MS, Jain S, O’Neil RA. Lymphangitis carcinomatosa complicating primary malignant peritoneal mesothelioma. *Thorax* 1996; 51:552-3
- Dahele M, Fearon KC. Research methodology: cancer cachexia syndrome. *Palliat Med* 2004;18(5):409-17
- Detmar SB, Muller MJ, Schornagel JH, Wever LD, Aaronson NK. Health-related quality-of-life assessments and patient-physician communication: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288(23):3027-34
- Dettino AA, Jardim CP, Pagano T, Negri EM. Neoplastic pulmonary lymphangitis and pulmonary hypertension: quality of life evaluation in 21 patients. *Eur Respir J* 2006 (supplement):307s. Available at: https://www.ersnetsecure.org/public/prg_congres.abstract?ww_i_presentation=24338. Acessado 02 de agosto de 2007

Doulliard JY, Gervais R, Dabouis G, Le Groumellec A, D'Arhac M, Spaeth D et al. Sequential two-line strategy for stage IV non-small-cell lung cancer: docetaxel-cisplatin versus vinorelbine-cisplatin followed by cross-over to single-agent docetaxel or vinorelbine at progression: final results of a randomised phase II study. *Ann Oncol* 2005 Jan;16(1):81-9

Doyle L. Gabriel Andral (1897-1876) and the first reports of lymphangitis carcinomatosa. *J R Soc Med* 1989;82(8):491-3

Durieu J, Maignan PA, Copin MC, Wallaert B, Saulnier F, Tonnel AB. [Pulmonary artery hypertension caused by carcinomatous lymphangitis]. *Rev Mal Respir.* 1997; 14(1):55-8.

Fedullo AJ, Ettenson DB. Bronchoalveolar lavage in lymphangitic spread of adenocarcinoma to the lung. *Chest* 1985; 87:129-31.

Ferrer M, Villasante C, Alonso J, Sobradillo E, Gabriel R, Vilagut G et al. Interpretation of quality of life scores from the St George's Respiratory Questionnaire. *Eur Respir J* 2002 Mar;19(3):405-13

Finnish Meical Society Duodecim. Palliative treatment of cancer. Helsinki, Finlândia: Duodecim Medical Publications Ltda.; 2001.

Goldsmith HS, Bailey HD, Callahan EL, Beattie EJ. Pulmonary lymphangitic metastases from breast carcinoma. *Arch Surg* 1967; 94:483-94.

Gonzalez EC, Ferrante JM, Van Durme DJ, Pal N, Roetzheim RG. Comorbid illness and the early detection of cancer. *South Med J* 94(9):913-920, 2001

Gonzales-Vitale JC, Garcia-Bunel R. Pulmonary tumor emboli and cor pulmonale in primary carcinoma of the lung. *Cancer* 1976; 38:2105-10.

Green N, Kern W, Levis R, Schleiter W, Bonorris J, Berne CJ. Lymphangitic carcinomatosis of the lung: pathologic, diagnostic and therapeutic considerations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1977; 2(1-2):149-53.

Grenier P, Chevret S, Beigelman C, Brauner MW, Chastang C, Valeyre D. *Radiology* 1994; 191:383-90.

Gupta D, Lis CG, Grutsch JF. The relationship between dyspnea and patient satisfaction with quality of life in advanced cancer. *Support Care Cancer* 2007;15:533-8

Gupta PR, Joshi N, Meena RC, Ali M. Asymptomatic lymphangitis carcinomatosis due to squamous cell lung carcinoma. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2005;47(2):121-3

Hardy JR, Rees E, Ling J, Burman R, Feuer D, Broadley K, Stone P. A prospective survey of the use of dexamethasone on a palliative care unit. *Palliat Med* 2001; 15(1):3-8.

Honda O, Johkoh T, Ichikado K, Yoshida S, Mihara N, Higashi M et al. Comparison of high resolution CT findings of sarcoidosis, lymphoma, and lymphangitic carcinoma: is there any difference of involved interstitium? *J Comput Assist Tomogr* 1999;23(3):374-9.

- Harold JT. Lymphangitis carcinomatosa of the lungs. *Q J Med.* 1952;21(83):353-60
- Hominal S, Falchero L, Perol M, Guerin JC. Lymphangite carcinomateuse [Carcinomatous lymphangitis]. *Presse Med.* 1999; 28(18):979-84.
- Ikezo J, Godwin JD, Hunt KJ, Marglin SI. Pulmonary lymphangitic carcinomatosis: chronicity of radiographic findings in long-term survivors. *AJR Am J Roentgenol* 1995; 165(1):49-52.
- Instituto Nacional do Câncer/INCA. Estimativas da prevalência e mortalidade por câncer no Brasil – Ministério da Saúde & Instituto Nacional do Câncer, 2003 – pp. 28-33.
- Instituto Nacional de Câncer (INCA). Estimativa 2006: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA 2005. p. 26
- Instituto Nacional de Câncer. Estimativas 2008: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA 2007. pp.24 e 39
- Jennings AL, Davies NA, Higgins JP, Gibbs JS, Broadley KE. A systematic review of the use of opióides in the management of dyspnoea. *Thorax* 2002; 57(11):939-44.
- Jennings AL, Davies AN, Higgins JP, Broadley K. Opioids for the palliation of breathlessness in terminal illness. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(4):CD002066.
- Jones PW. Quality of life, symptoms and pulmonary function in asthma: long-term treatment with nedocromil sodium examined in a controlled multicentre trial. *Eur Respir J* 1994; 7:55-62.
- Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:1321-7.
- Karstens JH, Durben G, Ammon J, Frik W, Lindenfelser R. [Lymphangitis carcinomatosa of the lung in carcinoma of the prostate: frequency, radiological appearances and clinical significance]. *Rofo* 1979; 130(6):629-36 (resumo).
- Kreisman H, Wolkove N, Filkestein H, Cohen C, Margolesi R, Frank H. Breast cancer and thoracic metastases: review of 119 patients. *Thorax* 1983; 38:175-9.
- Langer CJ. Neglected and underrepresented subpopulations: elderly and performance status 2 patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer.* 2006;7 Suppl 4:S126-37
- Levy H, Horak DA, Lewis IL. The value of bronchial washings and bronchoalveolar lavage in the diagnosis of lymphangitic carcinomatosis. *Chest* 1988; 94:1028-30.
- Levy MH, Cohen SD. Sedation for the relief of refractory symptoms in the imminently dying: a fine intentional line. *Semin Oncol* 2005;32(2):237-4
- Lopes AA (editor). Diagnóstico, avaliação e terapêutica da hipertensão pulmonar. p.:15-6.
- Lower EE, Baughman RP. Pulmonary lymphangitic metastasis from breast cancer. Lymphocit alveolitis is associated with favorable prognosis. *Chest* 1992; 102:1113-17.

- Marchiori, E, Kavakama J, Sales A, Capelozzi VL, Valiante PM, Capone D, Moraes HP. Linfangite carcinomatosa: correlação da tomografia computadorizada de alta resolução com a anatomopatologia. *Rev Imagem* 2000; 22(1):1-5.
- Martins SJ, Ho N, Cavamura SO, Harada CM, Yamamoto CA, Takagashi TY. Lung cancer symptoms and pulse oximetry in the prognostic assessment of patients with lung cancer. *BMC Cancer*. 2005;5(1):72
- Martinez Aviles P, Perpina M, Solis Villa J, Valiente Velasco B. [Carcinomatous lymphangitis. Clinical study of 10 cases]. *An Med Interna*. 1994; 11(8):377-80.
- Martinez TY, Pereira CA, Santos ML, Ciconelli RM, Guimarães SM, Martinez JA. Evaluation of the Short-form 36-item questionnaire to measure health-related quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2000;117:1627-1632
- Martynychen MG, Rabelo LM, Silva RLF, Escuissato DL. Carcinomatous lymphangitis as the initial manifestation of ovarian adenocarcinoma. *J Bras Pneumol* 2007; 33(5):609-11
- Masson RG, Krikorian J, Lukl P, Evans GL, MacGrath J. Pulmonary microvascular cytology in the diagnosis of lymphangitic carcinomatosis. *N Engl J Med* 1989; 321:71-6.
- Maza I, Braun E, Plotkin A, Guralnik L, Azzam ZS. Lymphangitis carcinomatosis of unknown origin presenting as severe pulmonary hypertension. *Am J Med Sci* 2004; 327(5):255-7.
- Mathieson JR. Chronic diffuse lung disease: comparison of diagnostic accuracy of CT and chest radiography. *Radiology* 1989; 171(1):111-6.
- Mazoyer G, Cordier IF, Zabem JM, Vergnon JM, Berthesene F, Loire R, Brune J. Métastases pulmonaires des cancers médullaires de la thyroïde. *Rev Mal Respir* 1986; 3:139-43.
- Mehrishi S, Awan A, Mehrishi A, Fein A. Pulmonary tumor microembolism. *Hospital Physician* 2004;23-30.
- Moher E, Schulz KF, Altman D; CONSORT Group. The CONSORT Statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials 2001. *Explore (NY)*. 2005; 1(1):40-5
- Molina DK, Valente PT. Lymphangitic spread of hepatocellular carcinoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2003; 127(1):e11-3.
- Munck PL, Müller NL, Miller RR, Ostrow DN. Pulmonary lymphangitic carcinomatosis: CT and pathologic findings. *Radiology* 1988; 166:705-9
- Naeije R. Pulmonary hypertension and right heart failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2005;2(1):20-2
- Ninomiya J, Horigushi J, Koibushi Y, Jin S, Tachibana T, Yamashita S et al. Long-term suppression of lymphangitic lung metastasis from breast cancer using biweekly docetaxel: a case report. *Breast Cancer* 2003; 10(4):361-5

- Olajide O, Hanson L, Usher BM, Qagish BF, Schwartz R, Bernard S. Validation of the palliative performance scale in the acute tertiary care hospital setting. *J Palliat Med.* 2007;10(1):111-7
- Pagano T, Matsutani LA, Ferreira EAG, Marques AP, Pereira CA. Assessment of anxiety and quality of life in fibromyalgia patients. *Sao Paulo Med J.* 2004;122(6):252-8
- Parameswaran K, Todd S, Soth M. Altered respiratory physiology in obesity. *Can Respir J* 2006;13(4):203-10
- Pawlicki M, Rolski J, Zaluski J, Siedlecki P, Ramlau C, Tomzak P. A phase II study of intravenous navelbine and doxorubicin combination in previously untreated advanced breast carcinoma. *Oncologist* 2002;7(3):205-9
- Perrin C, Dumon MC, Saint-Paul MC, Vidal R, Taurel M, Mouroux J, Blaive B. [A rare case of severe pulmonary artery hypertension. Thrombosing pulmonary microangiopathy due to tumor]. *Rev Mal Respir* 1998; 15(4):545-7
- Ramkumar S, Fernandes DJ. Case report: nebulization chemotherapy for lymphangitis carcinomatosa. *Ind J Radiol Imag* 1998; 8(2):69-71
- Ray P, Lefort Y, Beigelman C, Finet J, Riou B. Two cases of acute respiratory failure due to carcinomatous lymphangitis in HIV patients. *Intensiv Care Med* 2004; 30(10):1956-9
- Ripamonti C, Fusco F. Respiratory problems in advanced cancer. *Support Care Cancer* 2002;10(3):204-16
- Ripamonti C. Management of dyspnea in advanced cancer patients. *Support Care Cancer* 1999;7(4):233-43
- Rego Lins Fumis R, Nishimoto IN, Deheinzelin D. Measuring satisfaction in family members of critically ill cancer patients in Brazil. *Intensive Care Med* 2006;32(1):124-8
- Regueiro F, Roche P, Regueiro MV, Lozano R. The importance of histology in the evaluation of pulmonary transplantation: carcinomatous lymphangitis. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;53(2):122-3
- Reid BC, Alberg AJ, Klassen AC, Samet JM, Rouzier RG, Garcia I, Winn DM. Comorbidity and survival of elderly head and neck carcinoma patients. *Cancer* 2001;92(8):2109-16
- Romand P, Blanc-Jouvan F, Brambilla E, Brambilla C. Embolie artérielle pulmonaire carcinomateuse microscopique. *Rev Med Interne* 1989; 10:449-52
- Rousseau P. Nonpain symptom management in the dying patient. *Hospital Physician* 2002; 51-56
- Rubinfeld GD, Caldwell E, Peabody E, Weaver J, Martin DP, Neff M et al. Incidence and outcomes of acute lung injury. *N Engl J Med* 2005;353(16):1685-93
- Sahn AS. Management of malignant pleural effusions. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2001; 56(5):394-9
- Sales AR. Linfangite Carcinomatosa: aspectos da tomografia computadorizada de alta resolução e correlação com a anátomo-patologia. Dissertação de mestrado, sob orientação do Dr. Edson

- Marchiori, do Departamento de Radiologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro. 2 de agosto de 2000
- Sanabria A, Carvalho AL, Vartanian JG, Magrin J, Ikeda MK, Kowalsky LP. Comorbidity is a prognostic factor in elderly patients with head and neck cancer. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(4):1449-57
- Sant'Anna CA, Stelmach R, Zanetti Feltrin MI, Filho WJ, Chiba T, Cukier A. Evaluation of health-related quality of life in low-income patients with COPDreceiving long-term oxygen therapy. *Chest* 2003; 123(1):136-41
- Sanchez Varilla JM, Benitez Moya JM, Baena Luna MR. [Variability of pulmonary carcinomatous lymphangitis]. *An Med Interna* 1995; 12(9):462
- Sawin SW, Aikins JK, Van Hoeouen KH, Prioleau Y, Morgan MA, Mikuta JJ. Recurrent squamous cell carcinoma of the cervix with pulmonary lymphangitic metastases. *Intenational J Gynecol Oncol* 1995; 48:85-90
- Schwars MI, Waddell LC, Dombeck DH et al. Prolonged survival in lymphangitic carcinomatosis. *Ann Intern Med* 1969; 71:779
- Selby C. Lung Cancer II in *Respiratory Medicine*. p. 57. Ed. Elsevier-Churchill Livinstone Inc. 2002
- Soares FA, Pinto AP, Landell GA, de Oliveira JA. Pulmonary tumor embolism to arterial vessels and carcinomatous lymphangitis. A comparative clinicopathological study. *Arch Pathol Lab Med* 1993; 117(8):827-31. (a)
- Soares FA, Terra VC. Thoracic lymph node metastasis and carcinomatous lymphangitis after inoculation of Walker 256 tumor through the trachea. *Braz J Med Biol Res* 1993; 26(2):191-201. (b)
- Sood N, Bandarenko N, Paradolski LJ. Case 2: Acute respiratory failure secondary to lymphangitic carcinomatosis. *J Clin Oncol* 2000; 18(1):229-32
- Sostman HO, Brown M, Toole A, Bobrow S, Gottschalk A. Perfusion scan in pulmonary vascular/lymphangitic carcinomatosis: the segmental contour pattern. *Am J Roentgenol* 1981; 137:1072-4
- Sousa TC, Jardim JR, Jones P. Validação do questionário do Hospital Saint George na Doença Respiratória (SGRQ) em pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica no Brasil. *J Pneumologia* 2000; 26(3):119-28
- Tanaka K, Shima Y, Kakinuma R, Kubota K, Ohe Y, Hojo F et al. Effect of nebulized morphine in cancer patients with dyspnea: a pilot study. *Jpn J Clin Oncol* 1999; 29(12):600-3
- Trapnell DH. Radiological appearance of lymphangitis carcinomatosa of the lung. *Thorax* 1964; 19:251-60

- Tsai JS, Wu CH, Chiu TY, Hu WY, Chen CY. Symptom patterns of advanced cancer patients in a palliative care unit. *Palliat Med* 2006;20(6):617-22
- Tucakovic M, Bascom R, Bascom PB. Pulmonary medicine and palliative care. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2001;15(2):291-304
- Vaideeswar P, deshpane JR, Sivaraman A. Pulmonary carcinomatous arteriopathy – a rare cause of dyspnoea and pulmonary hypertension. *Indian J Pathol Microbiol* 1997; 40(4):511-4
- Vaughn VM, Haymore BR, Sanchez-Rivera IJ, Niven AS. Progressive pulmonary infiltrates in a patient with ovarian cancer. *Respir Care*. 2006;51(5):515-8
- Yang SP, Lin CC. Lymphangitis carcinomatosa of the lung. *Chest* 1972; 62:179-87.
- Ware JE, Sherborne CD. The MOS 36-item Short-Form Health Survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992; 30:473-83
- Weynants P, Wiesendanger T, Vincent M, Vergnon JM, Cordier JF, Loire R, Brune J. Lymphangite carcinomateuse pulmonaire diffuse [Diffuse pulmonary carcinomatous lymphangitis. Study of respiratory function in 18 cases]. *Rev Mal Respir* 1984; 1(6):343-9
- Wu TT. Generalized lymphatic carcinosis (lymphangitis carcinomatosa) of the lungs. *J Path Bact* 1936; 43:61
- Zhang K, Huang Y. [Clinical features and diagnosis of pulmonary lymphangitic carcinomatosis]. *Ai Zheng*. 2006;25(9):1127-30 (abstract in English)
- Zieske LA, Myers EN, Brown BM. Pulmonary lymphangitic carcinomatosis from hypopharyngeal adenosquamous carcinoma. *Head Neck Surg* 1988; 10: 195-8

Anexo I - QUESTIONÁRIO DO SF-36

INSTRUÇÕES: Esta pesquisa questiona você sobre sua saúde. Estas informações nos manterão informados de como você se sente e quão bem você é capaz de fazer atividades de vida diária. Responda cada questão marcando a resposta como indicado. Caso você esteja inseguro em como responder, por favor, tente responder o melhor que puder.

1. Em geral, você diria que sua saúde é:

(circule uma)

- Excelente..... 1
 Muito boa..... 2
 Boa..... 3
 Ruim..... 4
 Muito ruim..... 5

2. Comparada há um ano atrás, como você classificaria sua saúde em geral, **agora**?

(circule uma)

- Muito melhor agora do que há um ano atrás..... 1
 Um pouco melhor agora do que há um ano atrás..... 2
 Quase a mesma coisa do que há um ano atrás..... 3
 Um pouco pior agora do que há um ano atrás..... 4
 Muito pior agora do que há um ano atrás..... 5

3. Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum.

Devido à sua saúde, você tem dificuldades para fazer essas atividades? Neste caso, quanto?

(circule um número em cada linha)

Atividades	Sim. Dificulta muito	Sim. Dificulta pouco	Não. Não dificulta de modo algum
A) Atividades vigorosas , que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar de esportes árduos	1	2	3
B) Atividades moderadas , tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer casa	1	2	3
C) Levantar ou carregar mantimentos	1	2	3
D) Subir vários lances de escada	1	2	3
E) Subir um lance de escadas	1	2	3
F) Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se	1	2	3
G) Andar mais de 1 Km	1	2	3
H) Andar vários quarteirões	1	2	3
I) Andar um quarteirão	1	2	3
J) Tomar banho ou vestir-se	1	2	3

4. Durante as **últimas 4 semanas**, você teve algum dos seguintes problemas com o seu trabalho ou com alguma atividade diária regular, **como consequência de sua saúde física?**

(circule um número em cada linha)

	Sim	Não
A) Você diminuiu a quantidade de tempo que dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
B) Realizou menos tarefas do que gostaria?	1	2
C) Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou em outras atividades?	1	2
D) Teve dificuldade para fazer seu trabalho ou outras atividades (p.ex.: necessitou de um esforço extra)?	1	2

5. Durante as **últimas 4 semanas**, você teve algum dos seguintes problemas com o seu trabalho ou com outra atividade regular diária, **como consequência de algum problema emocional** (como sentir-se deprimido ou ansioso)?

(circule um número em cada linha)

	Sim	Não
A) Você diminuiu a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
B) Realizou menos tarefas do que gostaria?	1	2
C) Não trabalhou ou não fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz?	1	2

6. Durante as últimas 4 semanas, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferem nas suas atividades sociais normais, em relação à família, vizinhos, amigos ou em grupo?

(circule uma)

- De forma nenhuma..... 1
 Ligeiramente..... 2
 Moderadamente..... 3
 Bastante..... 4
 Extremamente..... 5

7. Quanta **dor no corpo** você teve durante as **últimas 4 semanas** ?

(circule uma)

- Nenhuma..... 1
 Muito leve..... 2
 Leve..... 3
 Moderada..... 4
 Grave..... 5
 Muito grave..... 6

8. Durante as **últimas 4 semanas**, quanto a dor interferiu com o seu trabalho normal (incluindo tanto trabalho fora ou dentro de casa)?

(circule uma)

- De maneira alguma.....1
 Um pouco.....2
 Moderadamente.....3
 Bastante.....4
 Extremamente.....5

9. Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as **últimas 4 semanas**. Para cada questão, por favor, dê uma resposta que mais se aproxime da maneira como você se sente.

(circule um número para cada linha)

	Todo o tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Algum a parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
A) Quanto tempo você tem se sentido cheio de vigor, cheio de vontade, cheio de força?	1	2	3	4	5	6
B) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?	1	2	3	4	5	6
C) Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode animá-lo?	1	2	3	4	5	6
D) Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranquilo?	1	2	3	4	5	6
E) Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1	2	3	4	5	6
F) Quanto tempo você tem se sentido desanimado e abatido?	1	2	3	4	5	6
G) Quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6
H) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
I) Quanto tempo você tem se sentido cansado?	1	2	3	4	5	6

10. Durante as últimas **4 semanas**, quanto do seu tempo a sua **saúde física ou problemas emocionais** interferiram em suas atividades sociais (como visitar amigos, parente, etc...)?

(circule uma)

- Todo o tempo..... 1
 A maior parte do tempo..... 2
 Alguma parte do tempo..... 3
 Uma pequena parte do tempo..... 4
 Nenhuma parte do tempo..... 5

11. O quanto **verdadeiro** ou **falso** é cada uma das afirmações para você?

	Definitivamente verdadeiro	A maioria das vezes verdadeiro	Não sei	A maioria das vezes falsa	Definitivamente falsa
A) Eu costumo adoecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas	1	2	3	4	5
B) Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço	1	2	3	4	5
C) Eu acho que a minha saúde vai piorar	1	2	3	4	5
D) Minha saúde é excelente	1	2	3	4	5

Anexo II - QUESTIONÁRIO SGRQ

PRIMEIRA PARTE

As questões seguintes procuram determinar a importância dos problemas respiratórios que você sentiu **AO LONGO DO ÚLTIMO MÊS**.

(Marque uma cruz no quadrado que corresponde a sua resposta a cada questão)

	Quase todos os dias da semana (5 a 7 dias)	Vários dias da semana (2 a 4 dias)	Algum dia da semana (1 dia)	Somente durante uma infecção respiratória	Nunca
1) Ao longo do último mês, você tossiu ?					
2) Ao longo do último mês, você teve catarro ?					
3) Ao longo do último mês, você teve falta de ar ?					
4) Ao longo do último mês, você teve crises de chiado no peito?					

5) Ao longo do último mês, quantas vezes você teve crises graves?

(marque uma)

Mais de 3 crises

3 crises

2 crises

1 crise

Nenhuma crise

(PASSE À QUESTÃO 7 SE VOCÊ NÃO TEVE CRISE GRAVE)

6) Ao longo do último mês, quanto tempo durou a **pior crise**?

Uma semana ou mais

3 dias ou mais

1 ou 2 dias

Menos de 1 dia

7) Ao longo do último mês, em uma semana comum, quantos dias você teve sem grandes problemas respiratórios?

Nenhum dia

1 ou 2 dias

3 ou 4 dias

Quase todos os dias (5 ou 6 dias)

Todos os dias

8) Quando você tem chiado, é pior pela manhã?

Sim

Não

SEGUNDA PARTE

SEÇÃO 1 Marque uma cruz no quadrado correspondente a sua resposta a cada questão.

O QUE VOCÊ ACHA DE SEU ESTADO RESPIRATÓRIO?

É meu principal problema|

Ele me dá muito problema|

Ele me dá algum problema|

Ele não me dá problema algum|

SE VOCÊ TEM OU TINHA UMA ATIVIDADE PROFISSIONAL

Meus problemas respiratórios me impossibilitaram continuar trabalhando|

Meus problemas respiratórios me dificultaram às vezes trabalhar|

Meus problemas respiratórios não me dificultaram trabalhar|

SEÇÃO 2 AQUI HÁ SITUAÇÕES QUE, HABITUALMENTE, LHE DÃO FALTA DE AR.

Responda marcando uma cruz no quadrado que corresponde a **sua situação no dia de hoje**

	SIM	NÃO
Sentar-se em repouso	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lavar-se ou se trocar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Andar em casa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Andar fora de casa no plano	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Subir uma escada	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Subir um lance de escadas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Praticar uma atividade física ou esportiva	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

SEÇÃO 3 AQUI HÁ TAMBÉM ALGUMAS SITUAÇÕES RELACIONADAS A SUA TOSSE E SUA FALTA DE AR.

	SIM	NÃO
Sinto-me mal quando eu tusso	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Canso-me quando eu tusso	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sinto falta de ar quando falo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sinto falta de ar quando me deito	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Minha tosse ou minha respiração perturba meu sono	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Eu me canso rápido quando faço uma atividade cotidiana (Por exemplo: banho, troca de roupa, arrumar a casa)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

SEÇÃO 4 AQUI HÁ OUTROS EFEITOS QUE SEUS PROBLEMAS RESPIRATÓRIOS PODEM CAUSAR EM SUA CASA.

Assinale, por favor, o que se aplica a você **no dia de hoje**.

	SIM/Verdadeiro	NÃO/Falso
Em frente aos outros eu me sinto incomodado de tossir ou ter falta de ar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Meus problemas respiratórios incomodam minha família, meus amigos ou minha vizinhança	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Eu tenho medo ou me assusto quando eu não consigo respirar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Eu sinto que não consigo controlar minha respiração	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Eu não espero nenhuma melhora da minha doença respiratória	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Eu me tornei uma pessoa muito doente por causa de meu estado respiratório	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
O exercício é perigoso para mim	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Eu tenho que me esforçar para tudo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

SEÇÃO 5 ESTA SEÇÃO É SOBRE SEU TRATAMENTO (Medicamentos, inalações, oxigênio, fisioterapia ...)

	SIM/Verdadeiro	NÃO/Falso
Minha medicação não está me ajudando muito	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Em frente aos outros, eu me sinto incomodado de seguir meu tratamento	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Meu tratamento tem efeitos desagradáveis para mim	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Meu tratamento me incomoda muito em meu dia-a-dia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

SEÇÃO 6 ESTA SEÇÃO É SOBRE AS ATIVIDADES COTIDIANAS QUE PODEM SER INCOMODADAS POR SUA RESPIRAÇÃO

	SIM/Verdadeiro	NÃO/Falso
Eu preciso de muito tempo para me banhar ou me trocar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Eu não posso me banhar, ou agora eu preciso de muito tempo para me banhar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Eu ando mais devagar que os outros, ou eu paro para descansar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Os trabalhos como arrumar a casa me tomam muito tempo ou eu tenho que parar para descansar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Se eu subo um lance de escada (um andar), eu devo ir lentamente ou parar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Se eu corro ou ando rápido, eu devo parar ou ir mais devagar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Minha respiração torna difícil as atividades como subir um lance de escadas, carregar objetos ao subir escada, fazer trabalhos leves de jardinagem, dançar, jogar bola	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Minha respiração torna difícil as atividades como carregar peso, cuidar do jardim, correr ou andar rápido, jogar tênis, nadar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Minha respiração torna difícil as atividades como trabalhos manuais pesados, andar a pé, andar de bicicleta, nadar rápido ou praticar esportes competitivos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**SEÇÃO 7 DESCREVA COM QUE INTENSIDADE SEU ESTADO
RESPIRATÓRIO AFETA SUA VIDA COTIDIANA?**

	SIM/Verdadeiro	NÃO/Falso
Eu não posso praticar nenhum esporte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Eu não posso sair para me distrair ou relaxar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Eu não posso sair para compras	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Eu não posso cuidar da casa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Eu não posso me distanciar muito de minha cama ou poltrona	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

AGORA, VOCÊ PODERIA MARCAR O QUE MELHOR CORRESPONDE AO QUE DESCREVE MELHOR, SEGUNDO VOCÊ, A MANEIRA QUE SEU ESTADO RESPIRATÓRIO LHE INCOMODA?

(Marque apenas uma alternativa)

- Ele não me impede de fazer o que eu gosto|
- Ele me impede de fazer de fazer uma ou duas coisas que eu gostaria de fazer|
- Ele me impede de fazer a maioria das coisas que eu gostaria de fazer|
- Ele me impede de fazer tudo o que eu gostaria de fazer|
-

6.4. Tabagismo atual 1) Não 2) Sim|____|
 Quantidade (maços-ano)|____| Quantidade atual (# cigarros).....|____|
 Tabagismo prévio 1) Não 2) Sim|____|
 6.5. Etilismo 1) Não 2) Sim|____|

7. Tratamento

7.1. Geral – Uso (listar) _____

7.2. Linfangite

1) Oxigênio 2) Beta2-agonista 3) Ipratrópio, brometo 4) Corticóide|____|.____|.____|
 5) Opióide fraco 6) Opióide forte 7) Diurético 8) Bloq. canal Ca|____|.____|.____|
 9) Antidepressivo 10) Benzodiazepínico 11) Fisioterapia 12) VNI|____|.____|.____|
 13) VI 14) Toracocentese 15) Pericardiocentese|____|.____|.____|
 16) Pleurodese 17) Outros? _____|____|.____|.____|

7.3. Oncológico específico

1) QT 2) RT 3) HT 4) Cirurgia 5) Outro? _____ .|____|...|____|...|____|...|____|

Discriminar _____

8. Realização dos questionários: SF-36 Data|____|/|____|/|____|; SGRQ Data|____|/|____|/|____|

Preenchedor responsável: _____

G. Aplicação dos questionários

G.1. SF-36 ...Data: |__|__|/|__|__|/|__|__|

G.2. SGRQ ..Data: |__|__|/|__|__|/|__|__|

H. Última avaliação – situação Data: |__|__|/|__|__|/|__|__|

- 1) Vivo com câncer com linfangite
- 2) Vivo com câncer sem linfangite
- 3) Vivo sem câncer sem linfangite
- 4) Óbito por linfangite|__|
- 5) Óbito por câncer não-linfangite – causa _____
- 6) Óbito por outra causa _____.

E1769

Neoplastic pulmonary lymphangitis and pulmonary hypertension: quality of life evaluation in 21 patients

Aldo A. Destino¹, Carlos P. Jardim², Tathiana Pagano³, Elmara M. Negri⁴.

¹*Serviço de Cuidados Paliativos, Hospital do Câncer, São Paulo, SP, Brazil;*

²*Disciplina de Pneumologia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil;*

³*Equipe de Fisioterapia, Clínica de Integração*

Multidisciplinar, São Paulo, SP, Brazil;

⁴*Departamento de Pneumologia e Cirurgia do Tórax, Hospital do Câncer, São Paulo, SP, Brazil*

Introduction. Neoplastic pulmonary lymphangitis (NPL) is responsible for 6-8% of lung metastases. It has an unfavorable prognosis, with great impact in patient's quality of life (QoL). In some cases, it is associated with pulmonary hypertension (PH).

Objective. To evaluate QoL and PH prevalence in NPL cancer patients under palliative care.

Methods. In 3 tertiary health services, cancer patients diagnosed with NPL were evaluated with echocardiography and QoL questionnaires (SF-36 and Saint George Respiratory Questionnaire-SGRQ).

Results. Forty patients diagnosed with NPL were referred to the 3 services and were prospectively followed with QoL questionnaires. Of those, 21 patients had an echocardiography performed and were separated in two groups: those with (estimated pulmonary arterial systolic pressure-PASP- over 35 mmHg at rest) or without PH.

QoL and survival (after echocardiography) in NPL

	SF36	SGRQ	Mean survival (m)	Range (m)	P
PH	42.1%	58.7%	0.95	0.1-12	NS
Without PH	43.7%	54.2%	1	0.1-13.6	NS

Ten patients (48%) with PH had an overall median survival of 10.4 months (range: 2.3-33) and 0.95 month (range: 0.1-12+) after echocardiography assessment (which diagnosed PH). The remainder patients (52%) had a median survival of 8.5 months (range: 0.6-16.7) and after echocardiography the median survival was of 1 month (range: 0.1-13.6) - see table. In the beginning of follow-up and generally speaking afterwards, QoL was comparable for both groups (see table).

Conclusion. The prevalence of PH in NPL is an important factor to be considered when treating those patients, but it does not appear to have major impacts neither on survival nor in QoL.

Neoplastic pulmonary lymphangitis: Symptomatic treatment and quality-of-life evaluation in a prospective palliative care series.

Sub-category: [Quality-of-Life Management](#)
 Category: Patient Care
 Meeting: [2007 ASCO Annual Meeting](#)

Abstract No: 19536
Citation: *Journal of Clinical Oncology*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: 19536
Author(s): A. A. Dettino, T. Pagano, C. Jardim, T. Takagaki, D. Deheinzelin, V. N. Okamoto, I. Bensenor, A. L. Teodoro, S. C. Serrano, E. M. Negri

Abstract: Background: Neoplastic lymphangitis, or lymphangitis carcinomatosa, is a rare and distressing form of lung metastasis, for which symptom improvement is strongly necessary. Since measuring quality of life is an important step toward improving symptom management in cancer patients, and dyspnea in pulmonary lymphangitis is a complex syndrome in end-of-life care, we focused on evaluating a cohort of those individuals. Methods: 52 consecutive patients with neoplastic pulmonary lymphangitis (NPL) were prospectively followed in 3 services, with quality of life (QoL) evaluation also, using *Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey (SF-36)* and *Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)*. Results: 65% (34) of patients were female; age ranged from 37 to 84 years (median: 60). Primary tumor sites were: 28 lung (54%), 18 breast (35%), 5 digestive (9%) and 1 bone cancer. Histological findings were of adenocarcinoma in most cases (71%). Karnofsky performance scale ranged from 10 to 90% (median: 60%); 52% (27) patients had other comorbidities (Charlson index ranged from 6-10; median 7); 48% (25) were previous smokers; hemoglobin levels ranged from 4.9 to 16.7 g/dL (median: 12). We also evaluated 33 patients with echocardiography, and 13 (43%) of them had signs of associated pulmonary hypertension; ejection fraction ranged from 46 to 83% (median: 69%); diastolic dysfunction was present in 22 and pericardial effusion in 10 patients. At accrual, median QoL scores were of: 32% (range: 0-84%) for SF-36 (scale with 0 worst) and 66% (range: 0-100%) for SGRQ (scale with 100% worst). Treatment is showed in a table below. Median survival was of 4 months (range: 0.2-40+ months); 22 (42%) of the patients had an unusual longer survival of more than 6 months, still showing good QoL scores. Conclusions: Despite the fact that QoL is generally poor and survival is short for patients with NPL, some patients may have longer survival time and some improvement is possible with active palliative care.

PALLIATIVE LYMPHANGITIS TREATMENT	
Corticotherapy	75%
Oxygen, opioids and/or diuretics	62%
Systemic oncological treatment (chemo or hormone therapy)	60%

Physical therapy	54%
Benzodiazepines	48%
Active palliative sedation	38%
Thoracocentesis	38%
Antidepressants	36%
Blood transfusion	21%
Other symptomatic treatments (inhaled therapy, pericardiocentesis, vasodilators etc.)	62%

Other Abstracts in this Sub-Category

1. **Financial burden from wage losses after early breast cancer: Extent and determinants among Canadian women.**

Meeting: [2007 ASCO Annual Meeting](#) Abstract No: 9000 First Author: [S. Lauzier](#)

Category: Patient Care - [Quality-of-Life Management](#)

2. **The cognitive effects of modafinil in breast cancer survivors: A randomized clinical trial.**

Meeting: [2007 ASCO Annual Meeting](#) Abstract No: 9004 First Author: [S. Kohli](#)

Category: Patient Care - [Quality-of-Life Management](#)

3. **Does health-related quality of life (HRQL) improve for patients who respond to chemotherapy? Analysis of patients with advanced pancreas cancer (APC) receiving gemcitabine on Cancer and Leukemia Group B (CALGB) study #80303.**

Meeting: [2007 ASCO Annual Meeting](#) Abstract No: 9008 First Author: [D. Romanus](#)

Category: Patient Care - [Quality-of-Life Management](#)

[More...](#)

Abstracts by A. A. Dettino

1. **Neoplastic pulmonary lymphangitis: Symptomatic treatment and quality-of-life evaluation in a prospective palliative care series.**

Meeting: [2007 ASCO Annual Meeting](#) Abstract No: 19536 First Author: [A. A. Dettino](#)

Category: Patient Care - [Quality-of-Life Management](#)

2. **Pulmonary lymphangitis and cancer: Prospective series of 37 patients in palliative care.**

Meeting: [2006 ASCO Annual Meeting](#) Abstract No: 18600 First Author: [A. A. Dettino](#)

Category: Patient and Survivor Care - [Quality-of-Life Management](#)

ECCO 14 (2007) [P#1123] - Neoplastic Pulmonary Lymphangitis: Clinical Aspects, Symptomatic Treatment and Quality of Life in a Prospective Palliative Care Series

Thursday, 27 September 2007

Presented 23-27 September 2007 at the ECCO 14 - The European Cancer Conference - Barcelona Spain - European Cancer Organisation

Background: Neoplastic pulmonary lymphangitis (NPL), or lymphangitis carcinomatosa, has a poor prognosis and is a distressing form of lung metastasis. Since measuring quality of life is an important step toward improving management in cancer patients, and breathlessness in pulmonary lymphangitis is a complex syndrome in end-of-life care, we evaluated a cohort of those individuals.

Methods: 52 consecutive patients with NPL were prospectively followed in 3 services, with clinical data gathering, and quality of life (QoL) evaluation also, using Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey (SF-36) and Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ).

Results: Sixty-five percent of patients were female; age ranged from 37 to 84 years (median: 60.5). Primary tumor sites were: 28 lung (54%), 18 breast (35%), 5 digestive (9%) and 1 bone cancer. Histological findings were of adenocarcinoma in most cases (71%) and 79% had bilateral NPL. Karnofsky performance scale ranged from 10 to 90% (median: 60%); 52% patients had other comorbidities (Charlson index ranged from 6-10; median 7); 48% were previous smokers (2-198 pack-years); hemoglobin levels ranged from 4.9 to 16.7 g/dL (median: 12); body mass index varied from 16.3 to 41 kg/m² (median: 24). We also evaluated 34 patients with echocardiography, and 38% of them had signs of associated pulmonary hypertension; ejection fraction ranged from 46 to 83% (median: 69%); diastolic dysfunction was present in 22 and pericardial effusion in 10 patients. Median SpO₂ was 91% (range 80-98%); 45% of patients had hypoxemia. Half of the patients had associated stress symptoms (depression or anxiety). At accrual, median QoL scores were of: 34.7 (range: 9.2-83.9) for SF-36 (scale with 0 worst) and 64.8 (range: 0-93.9) for SGRQ (scale with 100 worst). Treatment is shown in table 1 - 50% had SF-36 improvement with 1 month of palliative and supportive treatment. Median survival was of 81 days (range: 0.2-44.5+ months); at 3 months it was of 48%, and 33% of the patients had an unusual longer survival of more than 6 months, still showing good QoL scores. Table 1. Palliative pulmonary lymphangitis treatment

Corticotherapy	
Systemic	76.9%
Inhaled	13.5%
Opioids	
Weak	63.5%
Strong	53.8%
Oxygen	61.5%
Diuretics	61.5%
Inhaled therapy	
Ipratropium bromide	61.5%
Beta2-agonists	57.7%
Systemic oncological treatment	
Chemotherapy	59.6%
Hormone therapy	5.8%
Physical therapy	53.9%
Benzodiazepines	48.1%
Active palliative sedation	40.4%
Thoracocentesis	38.5%
Antidepressants	36.5%
Blood transfusion	23.1%
Pericardiocentesis	10%

Conclusions: Despite the fact that QoL is generally poor and survival is short for patients with NPL, some patients may have longer survival time and some improvement is possible with active palliative and supportive care.

Author(s): *A.L.A. Dettino, T. Pagano, V.N. Okamoto, C. Jardim, M.F. Fanelli, A.L. Teodoro, D. Deheinzelin, T. Takagaki, I. Benseñor, E.M. Negri*

Citation: European Journal of Cancer - Supplements, 5(4): 148