

Análise de broncoscopias de pacientes com diagnóstico de neoplasias em hospital de ensino de Ribeirão Preto.

Autores: Ibrahim Nabil Abdel Fattah Ibrahim¹, Cristiane Tefé-Silva²

Colaboradores: Nicole Longo Lopes³, Nelson de Araujo Vega⁴

^{1, 2, 3 e 4} Centro Universitário Barão de Mauá

¹ *ibrahimnabil@gmail.com* (Medicina); ² *cristiane.silva@baraodemaua.br*

Resumo

A broncoscopia é a técnica principal no diagnóstico de câncer pulmonar (SIMON; SIMON, 2010). Este trabalho analisou as broncoscopias de 17 pacientes com tumor pulmonar. Observou-se maior incidência no gênero masculino (71%) e em pessoas a partir dos 60 anos (88%). O achado broncoscópico mais comum foi de lesões visíveis (82%). O lavado broncoalveolar corroborou com a biópsia em 23% dos casos, onde o tipo histológico predominante foi o carcinoma espinocelular (41%).

Introdução

O câncer de pulmão é o segundo tipo de câncer mais frequente em homens e mulheres desde 1985, tanto em incidência quanto em mortalidade em todo o mundo. Em 2018 foi realizada uma estimativa apontando a incidência de 18 milhões de casos de neoplasia, sendo 2,1 milhões delas de carcinomas pulmonares. No Brasil, estima-se para o triênio 2020-2022 uma incidência de aproximadamente 1,9 milhões de casos de neoplasias, sendo 90 mil deles de carcinomas pulmonares, sendo a taxa de sobrevivência relativa em cinco anos de 18% (INSTITUTO NACIONAL DE CANCER, 2019). Apenas 16% dos carcinomas pulmonares são diagnosticados em estágio inicial (câncer localizado), para o qual a taxa de sobrevivência de cinco anos é de 56% (INSTITUTO NACIONAL DE CANCER, 2019).

Com base nisso, fica evidenciado o quão desfavorável é o prognóstico destes casos e a importância do diagnóstico precoce de tais lesões, com o intuito de identificar o tipo de câncer de pulmão envolvido e tratar os pacientes de acordo com o diagnóstico estabelecido, visando melhores resultados e, conseqüentemente, melhora na qualidade de vida e aumento da sobrevivência desses pacientes.

Sendo assim, qualquer suspeita de carcinoma pulmonar deve ser investigada precocemente. Para isso, deve-se realizar uma biópsia da lesão. Dentre as técnicas que podem ser utilizadas, a menos invasiva, com menor custo e chances de complicações diminutas é a broncoscopia

(FERNANDEZ; JATENE; ZAMBONI, 2002; LORENZONI *et al.*, 2001; MOREIRA, 2008; SOLER; ISAMITT; CARRASCO, 2004). O broncoscópio, aparelho utilizado para tal fim, permite ao médico visualizar a lesão *in situ*, coletar material para análise citológica através do lavado brônquico e/ou broncoalveolar, e histológica, por meio da biópsia. No lavado, é instilada e depois aspira-se solução fisiológica na região a ser investigada, coletando células locais que serão analisadas em busca de atipias. Já na biópsia é realizada a coleta de fragmentos da lesão através do uso de uma pinça endoscópica, sendo estes submetidos a análise histopatológica e imuno-histoquímica.

A análise histopatológica, padrão-ouro no diagnóstico de muitos tumores (QUEIROZ *et al.*, 2015), consiste na análise celular da amostra, sendo o patologista capaz de determinar se o tumor é de origem epitelial, mesenquimal ou embrionária. Já a análise imuno-histoquímica consiste em investigar, através de técnicas diversas (WERNER *et al.*, 2005), se na amostra existem determinados antígenos tissulares (Ag), através do uso de anticorpos monoclonais específicos (Ac). Com base nesta interação, determina-se a origem tumoral.

O presente trabalho de pesquisa propôs analisar a importância da broncoscopia no estabelecimento diagnóstico de neoplasia pulmonar, através da avaliação da acurácia dessa técnica diante da presença de carcinoma pulmonar, em pacientes atendidos em um hospital de ensino de Ribeirão Preto.

Objetivos

Objetivo geral:

Analisou-se as broncoscopias com diagnóstico de neoplasias pulmonares em pacientes atendidos em um hospital de ensino de Ribeirão Preto, no ano de 2019.

Objetivo específico:

Foram analisados dados como gênero, idade, achados broncoscópicos, realização de lavado

broncoalveolar e biópsia associada à imuno-histoquímica dos pacientes diagnosticados com neoplasia pulmonar, visando classificar as características de maior incidência na amostra estudada, como gênero, faixa etária, achados broncoscópicos, método diagnóstico e tipo histológico.

Materiais e Métodos

Foi realizado um estudo transversal, descritivo e retrospectivo a partir da revisão de prontuários médicos de pacientes com suspeita de neoplasia pulmonar e/ou radiológica de carcinoma pulmonar que passaram pelo procedimento broncoscópico no ano de 2019. O estudo foi submetido para análise do Comitê de Ética da Plataforma Brasil, sob CAAE nº 40586720.5.0000.5378, sendo aprovado sob o Parecer nº 4904890.

Foram analisadas as seguintes variáveis, com base na realização da broncoscopia diagnóstica de rotina: aspirado brônquico, lavado broncoalveolar, escovado brônquico, biópsia brônquica e biópsia transbrônquica. Os resultados obtidos no exame foram classificados entre carcinoma pulmonar e outras causas. Os carcinomas pulmonares foram posteriormente divididos em carcinoma de pequenas células, adenocarcinoma pulmonar, carcinoma de células escamosas ou carcinoma espinocelular, e carcinoma de grandes células, com o intuito de verificarmos a incidência de cada um deles para a referida unidade de saúde para o ano em questão. Os dados coletados foram correlacionados com as análises histopatológicas, pesquisa de células neoplásicas, análise citológica e imuno-histoquímica. Foram tabulados os seguintes dados referentes aos pacientes: idade, sexo e diagnóstico conclusivo com base nas coletas realizadas.

Resultados e Discussão

Foram realizadas 204 broncoscopias pelo serviço de Pneumologia e Cirurgia Torácica do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Ribeirão Preto (SCMRP), no período de janeiro a dezembro de 2019, não sendo registrada nenhuma intercorrência durante os procedimentos. Destas, 53 foram indicadas por suspeita de neoplasia maligna de brônquios e pulmões, sendo 17 delas confirmadas por presença de células atípicas no lavado broncoalveolar (LBA) e/ou biópsia.

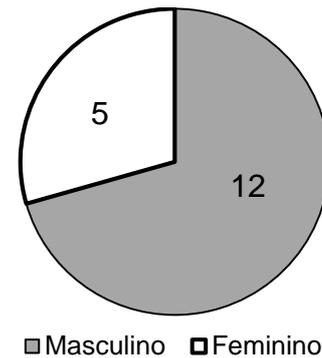
Na amostra estudada, foi observada uma maior ocorrência de acometimento por doença pulmonar neoplásica nos pacientes do gênero masculino (71%), quando comparado ao gênero feminino (29%) (Figura 1). Como sabido, existe uma forte associação entre a exposição ao tabaco e o desenvolvimento de neoplasias broncopulmonares (ZAMBONI, 2002). Com isso, podemos incorrer

que os índices encontrados estão correlacionados à maior exposição masculina ao tabaco em décadas anteriores, época em que se concentra boa parte da vida adulta dos indivíduos amostrados, onde seu consumo era mais frequente entre os homens (REIS, 2019).

Figura 1. Distribuição dos carcinomas pulmonares por gênero na amostra de pacientes analisada.

Fonte

nº de casos de carcinoma pulmonar x Gênero

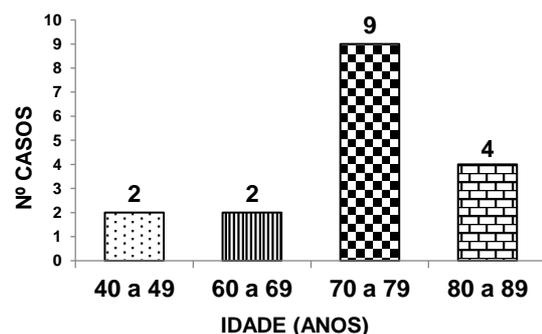


Fonte: Autoria própria.

Com relação à idade dos pacientes, notou-se uma distribuição que sugere que o maior número de casos de neoplasia broncopulmonar se apresentam em pacientes que já estão em sua sexta década de vida ou ainda mais adiante (88% dos casos) (Figura 2). Tal achado corrobora com os encontrados por Franceschini, Jamnik e Santoro (2017), onde reforçam os conhecimentos científicos acerca do desenvolvimento e da evolução da doença, indicando que as alterações histológicas ocorrem de maneira lenta e gradativa, quando consideramos o grau de diferenciação e gravidade das lesões, indicando assim uma maior concentração na distribuição de casos em pacientes com idade igual ou superior aos 60 anos.

Figura 2. Distribuição dos carcinomas pulmonares por faixas etárias dos pacientes na amostra analisada.

nº de casos de carcinoma pulmonar x idade



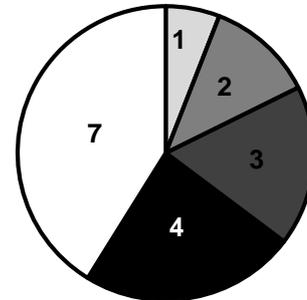
Fonte: Autoria própria.

Quando levamos em conta os achados visualizados durante a broncoscopia dos pacientes portadores de neoplasias broncopulmonares (Figura 3), identificamos uma maior ocorrência de lesões teciduais, totalizando 82% dos achados, demonstrando um nível mais avançado de acometimento neoplásico, permitindo ao operador do broncoscópio, coletas mais assertivas para determinação diagnóstica. Tais achados corroboram com os relatados por Rabahi *et al.* (2012), onde a presença de lesão na via brônquica também foi mais frequente. Essas lesões foram agrupadas seguindo o critério de classificação a seguir: lesão vegetante (41%), lesão de aspecto infiltrativo (23%) e lesão exofítica (18%). As lesões vegetantes caracterizam-se por seu crescimento intraluminal, podendo obstruir parcial ou totalmente esse segmento da via aérea; em contrapartida, as lesões exofíticas são decorrentes de um crescimento tecidual extraluminal que pode levar a obstrução de um segmento da via aérea por compressão externa; já as lesões com irregularidades de mucosa e aspecto infiltrativo tendem a ser menos impactantes na perviedade da via aérea. Outros achados durante os procedimentos broncoscópicos foram: árvore traqueobrônquica de aspecto normal (12%) e atelectasia (6%), que pode ocorrer em decorrência de obstrução de via aérea correspondente àquela área ou por compressão extrínseca dos alvéolos dos segmentos acometidos.

Por se tratar de uma doença de característica indolente, os pacientes tardam em procurar os serviços de saúde, somente o fazendo quando apresentam algum tipo de sintomatologia relacionada às neoplasias broncopulmonares, como dificuldade respiratória, tosse persistente ou sangramento de via aérea, dentre outros. Nesta fase, na grande maioria das vezes, a doença já está em estágio avançado de evolução, tendo progredido para lesões de caráter agressivo/ulcerativo, múltiplas, irrecorríveis e/ou com prognóstico ruim de sobrevida em 5 anos (IBIAPINA, 2012).

Figura 3. Distribuição dos achados broncoscópicos dos pacientes que apresentaram carcinomas pulmonares na amostra analisada.

Achados broncoscópicos



- Atelectasia
- Aspecto normal
- Lesão exofítica
- Lesão de aspecto infiltrativo
- Lesão vegetante

Fonte: Autoria própria.

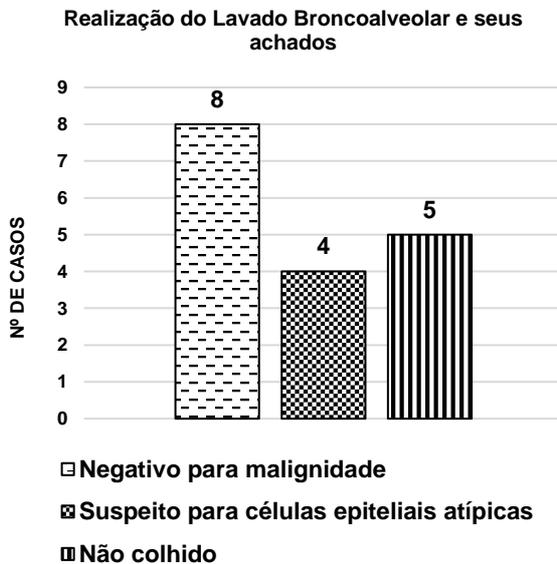
De suma importância para o diagnóstico e/ou refutação inicial de carcinomas pulmonares, o lavado broncoalveolar é uma ferramenta muito utilizada durante o procedimento broncoscópico, permitindo ao operador a coleta de amostras celulares do local da lesão (lesões visíveis à broncoscopia), além de estender sua capacidade de busca por células atípicas quando há suspeita de uma possível invasão de tecidos adjacentes à lesão visualizada durante o procedimento ou no caso de não ser possível acessar e visualizar em tempo real a área de suspeição através do uso do broncoscópio (MONTANER *et al.*, 2005).

No caso da amostra obtida nesse estudo, a escolha pela realização ou não do lavado broncoalveolar, bem como seus resultados estão ilustrados na Figura 4, onde o lavado broncoalveolar foi dispensável em 5 dos casos (29%); já em 4 casos (24%), os resultados obtidos demonstraram que seu uso foi importante para indicar a presença de células atípicas; e nos outros 8 casos (47%), o lavado broncoalveolar com ausência de células atípicas não corroborou com os resultados de biópsia. Tais achados corroboram com os encontrados por Lorenzoni *et al.* (2001), onde a biópsia se mostrou mais sensível que o lavado broncoalveolar no estabelecimento diagnóstico de neoplasias pulmonares.

Diante de tal fato, a ausência de células atípicas no lavado broncoalveolar não permite descartarmos focos carcinomatosos locais ou em áreas periféricas não passíveis de serem acessadas pelo broncoscópio. Assim sendo, se faz

necessária a realização de exames de maior acurácia e seguimento clínico-oncológico do paciente para uma melhor conduta no que tange sua saúde.

Figura 4. Distribuição da realização ou não de lavado broncoalveolar e de seus achados nos pacientes com carcinoma pulmonar na amostra analisada



Fonte: Autoria própria.

No que diz respeito às biópsias, todos os pacientes da amostra foram submetidos à técnica, possibilitando uma melhor análise patológica do aspecto macro e microscópico do tecido acometido, permitindo sua classificação histológica (Tabela 1). Em nossa amostra foram identificados 7 carcinomas espinocelulares (41%), 4 carcinomas de pequenas células (23%), 3 adenocarcinomas (18%) e 1 carcinoma de grandes células (6%), além de 1 carcinoma adenoide cístico (6%) e 1 carcinoma pouco diferenciado (6%). Tais dados corroboram com os encontrados por Novaes *et al.* (2008) com relação à prevalência histológica dos carcinomas pulmonares, onde o tipo predominante é o carcinoma espinocelular e o de menor frequência é o carcinoma de grandes células. É sabido que esses os quatro primeiros tipos de carcinoma citados, que totalizaram 88% de nossa amostra, têm correlação direta com a exposição ao tabaco (WYNDER; HOFFMANN, 1994) e/ou a carcinógenos ocupacionais, tais como Fuligem, radiação (raios-X e gama), queima de carvão, sílica cristalina, produção de alumínio, fundição de ferro e aço, gases da produção de borracha, mineração de hematita (subterrânea), arsênico, berílio, cádmio, cromo hexavalente, níquel, asbestos (todas as formas), vapores de

emissão de motores a diesel, dentre outros (INSTITUTO NACIONAL DE CANCER, 2021). Foram encontrados ainda 1 caso de carcinoma adenoide cístico, que é um tipo raro de neoplasia maligna das glândulas salivares, sendo seu sítio primário de metástases os pulmões (ALVES *et al.*, 2004); além de 1 caso de carcinoma infiltrativo pouco diferenciado, não tendo sido realizada a análise imuno-histoquímica, desfavorecendo uma possível elucidação com relação a sua real classificação.

Tabela 1. Classificação dos carcinomas de acordo com os resultados histopatológico e imuno-histoquímicos das biópsias dos pacientes da amostra analisada.

Tipo Histológico	nº de casos
Carcinoma Espinocelular	7
Carcinoma de Pequenas Células	4
Adenocarcinoma	3
Carcinoma de Grandes Células	1
Carcinoma Adenoide Cístico	1
Carcinoma Pouco Diferenciado	1

Fonte: Autoria própria.

Por se tratar de uma doença com evolução insidiosa, assintomática durante sua instalação e com prognóstico reservado em seus estágios iniciais e ruim em estágios mais avançados, o carcinoma broncopulmonar requer o máximo de atenção das equipes de saúde, devendo ser investigado com afinco mediante qualquer suspeita de sua incidência. Contudo, essa investigação, o diagnóstico e o estadiamento do carcinoma pulmonar, deve ser feito com base nas normas estabelecidas pelo *American College of Chest Physicians* (ACCP) e pelo *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), que preconizam, dentro das possibilidades, a utilização de métodos menos invasivo, com menor risco para o doente e evitando procedimentos múltiplos. Nesse contexto, conforme observado neste estudo, a broncoscopia surge como o exame de primeira escolha, por se tratar de procedimento seguro e com papel fundamental no diagnóstico do carcinoma pulmonar. Corroboram com tais afirmações a taxa de complicações de 0,12% e taxa de mortalidade de 0,04% encontradas por Du Rand *et al.* (2013) em seu estudo. Além de trazer ao paciente toda essa segurança, a broncoscopia oferece ao operador a possibilidade de visualizar diretamente as vias respiratórias principais, além de propiciar uma observação *in situ* da lesão, facilitando o planejamento terapêutico e, em

alguns casos pode ser utilizada para realização de alguns procedimentos para esses fins.

Sendo assim, o serviço de Pneumologia e Cirurgia Torácica do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Ribeirão Preto (SCMRP), o qual nos propusemos a avaliar, realiza o exame broncoscópico em todo e qualquer paciente que por ventura venha a ter suspeita clínica e/ou qualquer alteração sugestiva de carcinoma pulmonar em exames de imagem, com o intuito de identificar a doença como rapidez, possibilitando aos seus pacientes um diagnóstico rápido e, por conseguinte, uma conduta terapêutica precoce, dentro de suas individualidades e possibilidades. Com base nisso, observamos que a indicação da broncoscopia por suspeita de carcinoma broncopulmonar neste serviço se estende a uma ampla gama de pacientes, funcionando como um exame de rastreio, e não só diagnóstico. Isso interfere diretamente nos valores de sensibilidade e acurácia do exame. Em contrapartida, possíveis casos que passariam despercebidos em exames iniciais, são prontamente detectados e têm sua conduta terapêutica estabelecida mais precocemente, possibilitando ao paciente uma maior chance de sucesso terapêutico e incremento significativo em sua sobrevida em 5 anos.

Vale ressaltar que estudos como esse ainda são pouco realizados em nosso país, sendo necessária uma maior dedicação ao tema por parte da comunidade científica, o que nos propiciaria uma visão mais fidedigna da situação dos serviços de saúde nacionais no que diz respeito à broncoscopia e sua capacidade de realizar o diagnóstico de carcinomas broncopulmonares, bem como a taxa de sucesso da conduta terapêutica nos casos diagnosticados por tal exame.

Conclusão

Como observado neste estudo, a broncoscopia é uma ferramenta segura e imprescindível na abordagem diagnóstica e terapêutica das vias aéreas inferiores, permitindo ao operador uma visualização direta de seu interior, além de possibilitar a coleta de amostras de material biológico para análises laboratoriais. Tais análises nos permitiram verificar que a casuística foi maior em pacientes do gênero masculino, sendo mais incidente da sexta década de vida em diante, mais especificamente entre 70 e 79 anos. Também observamos que dentre os pacientes diagnosticados com carcinoma pulmonar, o achado broncoscópico mais frequente foi de lesões em árvore brônquica visíveis à broncoscopia. Além disso, foi possível averiguar que o lavado broncoalveolar corroborou com a minoria dos casos de carcinoma pulmonar confirmados pela biopsia, sendo esta, associada à imuno-histoquímica, mais eficiente em

diagnosticar e classificar o tipo histológico dos carcinomas pulmonares encontrados, sendo mais prevalente neste estudo o carcinoma espinocelular.

Com base na sua capacidade colaborativa e por se tratar de um procedimento extremamente seguro para o paciente e com alta sensibilidade e especificidade para o estabelecimento diagnóstico de carcinomas pulmonares, a broncoscopia deve ser amplamente difundida dentro dos serviços de saúde, melhorando as possibilidades de diagnóstico precoce e, por conseguinte, de sucesso terapêutico dos pacientes acometidos por tal moléstia.

Referências

ALVES, A. T. N. N. *et al.* Carcinoma adenóide cístico: revisão da literatura e relato de caso clínico. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial** [online], v. 40, n. 6, p. 421-424, 2004. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/jbpm/a/kFMXGVJxcSJJLDn89h77FJP/?lang=pt#>>. Acesso em 02 mar. 2022.

Instituto Nacional de Câncer. **Exposição no trabalho e no ambiente**. Rio de Janeiro: INCA; 2021. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/exposicao-no-trabalho-e-no-ambiente>>. Acesso em: 22 jan. 2022.

Instituto Nacional de Câncer. **Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA; 2019. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>>. Acesso em: 07 fev. 2021.

DU RAND, I. A. *et al.* British Thoracic Society guideline for diagnostic flexible bronchoscopy in adults: accredited by NICE. **Thorax**. V.68, p.1-44, 2013. Disponível em: <https://thorax.bmj.com/content/68/Suppl_1/i1>. Acesso em 04 mar. 2022.

FERNANDEZ, A.; JATENE, F. B.; ZAMBONI, M. Diagnóstico e estadiamento do câncer de pulmão. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**. v.28, n.04, p. 219-228, jul-ago 2002. Disponível em: <https://cdn.publisher.gn1.link/jornaldepneumologia.com.br/pdf/2002_28_4_6_portugues.pdf>. Acesso em: 12 fev. 2021.

FRANCESCHINI, J. P.; JAMNIK, S.; SANTORO, I. L. Sobrevida em uma coorte de pacientes com câncer de pulmão: papel da idade e do sexo no prognóstico. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**. v. 43, n. 06, p. 431-436, 2017. Disponível em: <https://cdn.publisher.gn1.link/jornaldepneumologia.com.br/pdf/2017_43_6_portugues.pdf>.

[a.com.br/pdf/2017_43_6_9_portugues.pdf](https://www.usfx.bo/nueva/vicerrectorado/citas/SALUD_10/Imagenologia/JCS%20Junior.pdf#page=24)>.

Acesso em 03 mar. 2022.

IBIAPINA, J. O. Câncer de pulmão. **Oncologia Básica**, cap. 2, p. 23-40, 2012. Disponível em: <https://www.usfx.bo/nueva/vicerrectorado/citas/SALUD_10/Imagenologia/JCS%20Junior.pdf#page=24>. Acesso em 29 nov. 2021.

LORENZONI, P. J.; *et al.* Endoscopia respiratória em 89 pacientes com neoplasia pulmonar. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**. São Paulo, v. 27, n. 2, p. 83-88, Mar. 2001. Disponível em: <<https://www.scielo.br/pdf/jpneu/v27n2/9237.pdf>>. Acesso em 12 fev. 2021.

MONTANER, A. E. *et al.* Técnicas fibrobronoscópicas especiales: lavado broncoalveolar, biopsia bronquial y biopsia transbronquial. In: **Anales de Pediatría**. Elsevier Doyma, p. 352-366, 2005. Disponível em: <<https://www.analesdepediatria.org/es-tecnicas-fibrobronoscopicas-especiales-lavado-broncoalveolar-articulo-13073249>>. Acesso em 07 dez. 2021.

MOREIRA, M. B. **Rendimento diagnóstico da broncoscopia flexível no Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago - UFSC - levantamento de três anos**. Tese (Graduação em Medicina) - Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis, 2008. Disponível em: <<https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/119313/255543.pdf?sequence=1&isAlloved=y>>. Acesso em 12 fev. 2021.

NOVAES, F. T. *et al.* Câncer de pulmão: histologia, estágio, tratamento e sobrevida. **Jornal Brasileiro de Pneumologia** [online]. v. 34, n. 8, p. 595-600, 2008. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/jbpneu/a/crhvJg6sD5qW8WvhQ3CxWYG/?lang=pt#>>. Acesso em 13 dez. 2021.

QUEIROZ, M. C. L. T. *et al.* **Oncologia: uma abordagem multidisciplinar**. Recife: Carpe Diem Edições e Produções Ltda. 2015.

RABAHI, M. F. *et al.* Achados de fibrobroncoscopia em pacientes com diagnóstico de neoplasia pulmonar. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**. v. 38, n. 4, p. 445-451, 2012. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/jbpneu/a/ySfFmPxfQVRVkVg3WFZfJtc/?lang=pt#>>. Acesso em 21 fev. 2022.

REIS, C. S. **A história de tabagismo no Brasil segundo coortes de nascimento, sexo e escolaridade e seus efeitos prováveis sobre a mortalidade adulta futura**. Dissertação (Doutorado em Demografia) – Faculdade de Ciências Econômicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2019. Disponível em: <https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/31944/1/Tese_Cristiano_Sathler_dos_Reis.pdf>. Acesso em: 12 nov. 2021.

SIMON, M; SIMON, I. Update tehnici bronhoscopice. Update in bronchoscopic techniques. **Pneumologia**. v. 59, n. 2, p. 53-56, Jan-Mar 2010. Romanian. PMID: 20432795. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/43531945_Update_in_bronchoscopic_techniques>. Acesso em 13 jan. 2022.

SOLER, T. V.; ISAMITT, D. D.; CARRASCO, O. A. Rendimiento de la biopsia, cepillado y lavado bronquial por fibrobroncoscopia en el diagnóstico de cáncer pulmonar con lesiones visibles endoscópicamente. **Revista Médica de Chile**, Santiago, v. 132, n.10, p.1198-1203, out. 2004. Disponível em: <https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872004001000006&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 08 fev. 2021.

WERNER, B. *et al.* Uso prático da imuno-histoquímica em patologia cirúrgica. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial** [online]. v. 41, n. 5, p. 353-364, 2005. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/jbpml/a/vLdhZrxQKqSZrcJ4BZwvX3D/?lang=pt#>>. Acesso em: 13 dez. 2021.

WYNDER, E. L.; HOFFMANN, D. Smoking and lung cancer: scientific challenges and opportunities. **Cancer Research**, v. 54, n. 20, p. 5284-5294, 1994. Disponível em: <https://scholar.googleusercontent.com/scholar?q=cache:W0P_gh-7AwEJ:scholar.google.com/&hl=pt-BR&as_sdt=0,5>. Acesso em 03 jan. 2022.

ZAMBONI, M. Epidemiologia do câncer do pulmão. **Jornal Brasileiro de Pneumologia** [online]. v. 28, n. 1, p. 41-47, 2002. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/jpneu/a/XvqSYDPyWWFjfcYcFjvtYhj/?lang=pt#>>. Acesso em 20 nov. 2021.