

## Tuberculose pulmonar e câncer de pulmão: ocorrência simultânea ou sequencial\*

Pulmonary tuberculosis and lung cancer: simultaneous and sequential occurrence

Denise Rossato Silva, Dirceu Felipe Valentini Junior, Alice Mânica Müller, Carlos Podalirio Borges de Almeida, Paulo de Tarso Roth Dalcin

### Resumo

**Objetivo:** O câncer de pulmão (CP) é o tipo mais letal de câncer na população mundial e representa um importante problema de saúde pública. A tuberculose é outra causa significativa de morbidade e mortalidade, especialmente em países em desenvolvimento. A ocorrência de tuberculose pulmonar e CP no mesmo paciente, simultaneamente ou não, tem sido descrita em diversas séries de casos e estudos de caso-controle. O objetivo deste estudo foi descrever as características de pacientes com tuberculose e CP, com apresentação simultânea ou sequencial. **Métodos:** Estudo transversal, realizado através de revisão de prontuários. **Resultados:** Foram incluídos no estudo 24 pacientes com diagnósticos de tuberculose e CP no período entre 2009 e 2012. Os diagnósticos de tuberculose e CP ocorreram simultaneamente em 10 pacientes, enquanto a tuberculose foi diagnosticada antes do CP em 14. A mediana do tempo entre os diagnósticos foi de 5 anos (variação interquartil: 1-30 anos). Quatorze pacientes (58,3%) eram do sexo masculino, 20 (83,3%) eram brancos, e 22 (91,7%) eram tabagistas ativos ou ex-tabagistas. O tipo histológico mais comum foi o adenocarcinoma, em 14 casos (58,3%), seguido de carcinoma epidermoide, em 6 (25,0%). Sete pacientes (29,2%) já apresentavam metástases à distância no momento do diagnóstico; desses 7, 5 (71%) tiveram o diagnóstico de CP e TB simultaneamente. **Conclusões:** Neste estudo, a maioria dos pacientes com tuberculose e CP eram tabagistas ou ex-fumantes e a tuberculose foi diagnosticada tanto antes quanto simultaneamente ao diagnóstico de CP. O carcinoma brônquico não pequenas células, em especial o adenocarcinoma, foi o tipo histológico mais comum.

**Descritores:** Tuberculose/diagnóstico; Neoplasias Pulmonares/diagnóstico; Comorbidade.

### Abstract

**Objective:** Lung cancer (LC) is the leading cause of cancer-related death and represents a major public health problem worldwide. Another major cause of morbidity and mortality, especially in developing countries, is tuberculosis. The simultaneous or sequential occurrence of pulmonary tuberculosis and LC in the same patient has been reported in various case series and case-control studies. The objective of this study was to describe the characteristics of patients developing tuberculosis and LC, either simultaneously or sequentially. **Methods:** This was a cross-sectional study based on the review of medical charts. **Results:** The study involved 24 patients diagnosed with tuberculosis and LC between 2009 and 2012. The diagnoses of tuberculosis and LC occurred simultaneously in 10 patients, whereas tuberculosis was diagnosed prior to LC in 14. The median time between the two diagnoses was 5 years (interquartile range: 1-30 years). Fourteen patients (58.3%) were male, 20 (83.3%) were White, and 22 (91.7%) were smokers or former smokers. The most common histological type was adenocarcinoma, identified in 14 cases (58.3%), followed by epidermoid carcinoma, identified in 6 (25.0%). Seven patients (29.2%) presented with distant metastases at diagnosis; of those 7 patients, 5 (71%) were diagnosed with LC and tuberculosis simultaneously. **Conclusions:** In the present study, most of the patients with tuberculosis and LC were smokers or former smokers, and tuberculosis was diagnosed either before or simultaneously with LC. Non-small cell lung cancer, especially adenocarcinoma, was the most common histological type.

**Keywords:** Tuberculosis/diagnosis; Lung neoplasms/diagnosis; Comorbidity.

\*Trabalho realizado na Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.

Endereço para correspondência: Denise Rossato Silva. Rua Ramiro Barcelos, 2350, Santa Cecília, CEP 90035-903, Porto Alegre, RS, Brasil.

Tel. 55 51 3359-8241. E-mail: denise.rossato@terra.com.br

Apoio financeiro: Dirceu Felipe Valentini Junior é bolsista de iniciação científica do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

Recebido para publicação em 1/4/2013. Aprovado, após revisão, em 3/6/2013.

## Introdução

O câncer de pulmão (CP) é o tipo mais letal de câncer na população mundial e representa um importante problema de saúde pública. É a principal causa de morte por câncer no Brasil e no mundo, com 1,3 milhões de óbitos ao ano atribuídos ao CP mundialmente.<sup>(1)</sup> A tuberculose é outra causa significativa de morbidade e mortalidade, especialmente em países em desenvolvimento.<sup>(2)</sup>

Tem sido sugerido que a inflamação e a fibrose pulmonar decorrentes da tuberculose podem induzir dano genético, podendo aumentar o risco de CP.<sup>(3-5)</sup> A ocorrência aumentada de CP em pacientes com tuberculose também pode estar ligada à imunodepressão causada pela infecção.<sup>(6)</sup> Por outro lado, a imunodepressão causada pelo câncer ou pela quimioterapia também pode aumentar a reativação de tuberculose em pacientes com neoplasias sólidas.<sup>(7)</sup>

A ocorrência de tuberculose pulmonar e CP no mesmo paciente, simultaneamente ou não, tem sido descrita em diversas séries de casos e estudos de caso-controle.<sup>(8-13)</sup> A associação entre essas duas doenças é importante, já que ambas são bastante prevalentes e acarretam grande impacto na saúde pública. Além disso, considerando que um estudo<sup>(10)</sup> demonstrou que a associação entre tuberculose e CP varia em diferentes grupos étnicos e também em diferentes regiões, seria importante conhecer as características desses casos em nosso meio. Portanto, o objetivo do presente estudo foi descrever as características clínicas de pacientes com tuberculose pulmonar e CP.

## Métodos

Trata-se de um estudo transversal com coleta de dados de forma retrospectiva, realizado com o objetivo de determinar as características de pacientes com tuberculose e CP atendidos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), na cidade de Porto Alegre, sul do Brasil. O HCPA é um hospital geral, terciário e universitário com 750 leitos e aproximadamente 30.000 hospitalizações/ano. O Comitê de Ética do HCPA aprovou o acesso aos registros dos pacientes. Foi aprovada a dispensa do consentimento livre e informado, e os investigadores assinaram um termo de confidencialidade.

Foram incluídos no estudo pacientes com diagnóstico de tuberculose e CP, seja concomitante, seja com um dos diagnósticos antecedendo o

outro. Foi realizada uma busca nos ambulatórios de pneumologia para localizar os pacientes com tuberculose e CP, e o prontuário eletrônico desses pacientes foi revisado. Um formulário padronizado foi preenchido para cada paciente incluído no estudo. Foram coletados dados demográficos, dados referentes ao diagnóstico de tuberculose e de CP, assim como resultados de provas de função pulmonar.

O diagnóstico de tuberculose pulmonar seguiu os critérios estabelecidos em um consenso<sup>(14)</sup>: detecção de BAAR pela coloração de Ziehl-Neelsen (duas amostras positivas); detecção de BAAR pela coloração de Ziehl-Neelsen (uma amostra positiva e uma cultura positiva para *Mycobacterium tuberculosis*); detecção de BAAR pela coloração de Ziehl-Neelsen e achados radiológicos compatíveis com tuberculose pulmonar; somente uma cultura positiva para *M. tuberculosis*; ou presença de achados epidemiológicos, clínicos e radiológicos compatíveis com tuberculose pulmonar, associados com uma resposta favorável ao tratamento com tuberculostáticos. O diagnóstico de CP foi baseado em resultados de exames anatomopatológicos.

Os diagnósticos de CP e tuberculose foram considerados da seguinte maneira: simultâneos – quando o diagnóstico de tuberculose e CP foi simultâneo ou com uma diferença < 2 meses entre os dois diagnósticos; sequencial (CP primeiro) – quando a tuberculose foi diagnosticada  $\geq$  2 meses após o diagnóstico de CP e dentro de 12 meses do término do tratamento de CP; e sequencial (tuberculose primeiro): quando o CP foi diagnosticado  $\geq$  2 meses após o diagnóstico de tuberculose, indefinidamente, pela possibilidade de câncer de cicatriz.<sup>(10,15,16)</sup>

Os dados foram digitados em planilhas do programa Microsoft Office *Excel*, sendo processados e analisados com auxílio do programa *Statistical Package for the Social Sciences*, versão 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). Foi realizada uma análise descritiva das variáveis em estudo. Os dados quantitativos são apresentados como média  $\pm$  dp. Os dados qualitativos estão expressos em n (%).

## Resultados

Foram incluídos no estudo 24 pacientes com diagnósticos de tuberculose e CP no período entre 2009 e 2012. As principais características dos pacientes estão demonstradas na Tabela 1. Dos 24 pacientes, 10 tiveram o diagnóstico simultâneo de tuberculose e CP e 14 foram primeiramente diagnosticados com tuberculose. A mediana

**Tabela 1** – Principais características dos pacientes.<sup>a</sup>

Características	Resultados
Sexo masculino	14 (58,3)
Idade, anos <sup>b</sup>	62,8 ± 10,6
Raça branca	20 (83,3)
Tabagismo ativo	11 (45,8)
Ex-tabagistas	11 (45,8)
História de contatos de TB	3 (12,5)
História familiar de CP	3 (12,5)
Momento dos diagnósticos	
TB e CP simultâneos	10 (41,7)
TB antes do CP	14 (58,3)
CP antes da TB	0 (0,0)
Tipo de CP	
Adenocarcinoma	14 (58,3)
Carcinoma epidermoide	6 (25,0)
Outros	4 (16,7)

TB: tuberculose; e CP: câncer de pulmão. <sup>a</sup>Valores expressos em n (%), exceto onde indicado. <sup>b</sup>Valor expresso em média ± dp.

do tempo entre os diagnósticos foi de 5 anos (variação interquartil: 1-30 anos).

Três pacientes (12,5%) referiram história de tuberculose duas vezes. O diagnóstico da tuberculose foi realizado através de baciloscopia de escarro espontâneo, em 3 pacientes; cultura de escarro espontâneo, em 2; baciloscopia de escarro induzido, em 2; cultura de lavado broncoalveolar (LBA), em 2; PCR positiva para *M. tuberculosis* no LBA, em 4; e achados clínicos e radiológicos compatíveis com tuberculose, em 11.

O tratamento da tuberculose foi realizado com o esquema rifampicina, isoniazida e pirazinamida, em 11 pacientes (45,8%); e esquema rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol, em 7 (29,2%), enquanto 6 pacientes (25,0%) não souberam informar ou não havia informações no prontuário sobre o esquema de tratamento utilizado. Apenas 1 paciente (4,2%) relatou abandono de tratamento da tuberculose, 3 (12,5%) evoluíram a óbito, e 16 (66,7%) tiveram alta por cura. Em 5 (20,8%) dos pacientes, não se obteve o desfecho do tratamento.

A média de idade dos pacientes no momento do diagnóstico de CP foi de 62,8 ± 10,6 anos. Dos 24 pacientes, 7 (29,2%) já apresentavam metástases à distância no momento do diagnóstico; desses, 71% tiveram o diagnóstico de CP e tuberculose simultaneamente. Os tratamentos realizados para CP foram radioterapia exclusiva, em 6 (25,0%); quimioterapia e radioterapia, em 4 (16,7%); cirurgia exclusiva, em 3 (12,5%); quimioterapia

exclusiva, em 2 (8,3%); cirurgia e radioterapia, em 2 (8,3%); cirurgia e quimioterapia, em 2 (8,3%); e tratamento de suporte exclusivo, em 5 (20,8%).

## Discussão

No presente estudo, relatamos as características de 24 pacientes que apresentaram, simultaneamente ou não, tuberculose pulmonar e CP. O diagnóstico de tuberculose ocorreu antes do de CP na maioria dos pacientes e, em nenhum caso, o diagnóstico de CP ocorreu antes do de tuberculose. O carcinoma brônquico não pequenas células, em especial o adenocarcinoma, foi o tipo histológico mais comum.

A coexistência de tuberculose pulmonar e CP foi primeiramente descrita em 1810, sendo demonstrada histologicamente alguns anos mais tarde.<sup>(9)</sup> Desde então, foram publicados diversos estudos sobre essa associação, em sua maioria séries de casos e estudos de caso-controle.<sup>(8-13)</sup> Entretanto, os autores sempre questionaram se essa associação seria casual ou se poderia ser explicada por algum mecanismo biológico plausível. Uma hipótese seria que a inflamação associada com infecções pode contribuir para a carcinogênese.<sup>(4)</sup> Espécies reativas de oxigênio ou nitrogênio produzidas por neutrófilos ativados podem se ligar ao DNA, induzindo dano genético e transformação neoplásica.<sup>(17,18)</sup> De fato, já foi evidenciado que alterações no gene *fragile histidine triad* podem estar envolvidas na carcinogênese pulmonar em pacientes com tuberculose pulmonar crônica.<sup>(19-21)</sup> Além disso, durante o reparo tecidual, há uma maior proliferação celular, angiogênese, e o epitélio é mais propenso a sofrer metaplasia. Ainda, os carcinógenos se concentram preferencialmente em locais de hiperatividade para induzir alterações neoplásicas.<sup>(22,23)</sup>

Os casos que descrevemos são semelhantes aos relatados em estudos prévios.<sup>(8-13)</sup> O adenocarcinoma foi o tipo histológico mais frequente em nossa série de casos. Em uma meta-análise<sup>(10)</sup> de 37 estudos de caso-controle e 4 estudos de coorte, a associação entre tuberculose e CP foi significativa com adenocarcinoma (risco relativo = 1,6), mas não com carcinoma epidermoide ou de pequenas células. Em uma série de casos de CP no Japão,<sup>(24)</sup> o adenocarcinoma também foi o câncer mais comum. Outro estudo<sup>(9)</sup> demonstrou que todos os carcinomas de cicatriz eram adenocarcinomas e, mesmo nos casos em que não havia proximidade

entre a cicatriz e a neoplasia, esse ainda era o tipo histológico mais comum.

A grande maioria dos pacientes que descrevemos tinha história de tabagismo (ativo ou no passado). Apesar dos efeitos aditivos do tabaco como carcinógeno, a relação entre tuberculose pulmonar e CP persiste mesmo após controle para o tabagismo, com um risco até 2,5 vezes maior de câncer entre os pacientes com tuberculose.<sup>(6,8,25)</sup> Uma meta-análise<sup>(10)</sup> corroborou essa evidência, mostrando que a associação entre tuberculose e CP não era devida aos efeitos do tabagismo, pois, analisando apenas os pacientes não tabagistas, houve um aumento de 1,78 vezes no risco de CP entre os pacientes com tuberculose. Naquela mesma meta-análise, foi demonstrado que a associação entre tuberculose e CP não era decorrente do tempo de diagnóstico da tuberculose. Como os sintomas iniciais de CP podem ser confundidos com os sintomas de tuberculose pulmonar, os estudos incluídos na análise foram restritos àqueles em que a tuberculose foi diagnosticada há mais de 1 ano antes do câncer, para minimizar esse viés. Os estudos foram combinados de acordo com o tempo entre os dois diagnósticos (1-5, 6-10, 11-20 e mais de 20 anos). O aumento do risco de câncer foi maior nos primeiros 5 anos após o diagnóstico de tuberculose; entretanto, o risco permaneceu 1,99 vezes maior no tempo entre diagnósticos por mais de 20 anos. Isso foi observado em nossa amostra, visto que a mediana do tempo entre o diagnóstico de tuberculose e o de CP foi de 5 anos, com um intervalo interquartil de 1-30 anos. Outro estudo mais recente<sup>(11)</sup> mostrou que o maior risco de CP era no período de 2 anos após o diagnóstico de tuberculose (OR = 5,01), mas permanecia elevado mesmo após 2 anos de diagnóstico (OR = 1,53).

Aproximadamente 30% dos pacientes apresentavam metástases à distância no momento do diagnóstico de CP. Desses, 71% tiveram o diagnóstico de CP e tuberculose simultaneamente. Outros autores também demonstraram em uma série de casos que 50% dos pacientes apresentaram CP em estágio IV.<sup>(24)</sup> Como os sintomas iniciais dessas duas patologias se assemelham, deve-se considerar que pode haver atraso no diagnóstico de uma das duas e, conseqüentemente, com a apresentação de CP ou tuberculose em uma fase mais avançada.<sup>(26)</sup>

Não relatamos nenhum caso de CP diagnosticado antes da tuberculose pulmonar. Contrariamente, em um recente estudo de caso-controle retrospectivo,<sup>(15)</sup> dos 36 pacientes com CP, 10 (27,8%) tiveram o diagnóstico de tuberculose concomitantemente com o de câncer, enquanto 26 (72,2%) tiveram o diagnóstico de tuberculose após o de câncer. Em uma série de casos japonesa,<sup>(24)</sup> em 6 pacientes, o diagnóstico foi concomitante; em 5 casos, a tuberculose precedeu o CP; e, nos 5 restantes, o CP antecedeu a tuberculose. É possível que a tuberculose tenha sido mais frequentemente diagnosticada antes do CP devido ao viés de causalidade reversa, ou seja, um CP oculto pode reduzir a imunidade e levar à reativação da tuberculose latente. Sendo assim, a tuberculose pode se apresentar clinicamente antes do CP.<sup>(16,19)</sup>

Nosso estudo apresenta limitações que precisam ser consideradas. A principal é que os casos foram identificados retrospectivamente a partir de uma busca ativa no grupo de pacientes atendidos nos ambulatórios especializados em nosso hospital. Estudos retrospectivos correm risco de vieses de seleção (por perda de casos), bem como de aferição (dados obtidos de prontuários médicos). Há ainda que se considerar o viés de Berkson, em que é mais provável que os pacientes com um diagnóstico índice tenham a outra doença diagnosticada do que aqueles pacientes sem o diagnóstico índice. Por exemplo, pacientes com tuberculose, ao fazer radiografias de tórax para acompanhamento, podem ter o diagnóstico de câncer mais facilmente realizado do que pacientes sem o diagnóstico de tuberculose.<sup>(27)</sup> Apesar disso, como a ocorrência simultânea ou não de tuberculose e CP pode ter características próprias conforme o grupo étnico e a região,<sup>(10)</sup> torna-se relevante a descrição dos casos identificados localmente. Adicionalmente, a importância desses casos reside no fato de que pacientes com diagnóstico de tuberculose devem ser orientados a evitar ao máximo a exposição a carcinógenos pulmonares, como o tabagismo, que contribuiriam para um aumento substancial no risco de CP.

Em conclusão, no presente estudo demonstramos que a maioria dos pacientes com tuberculose e CP são tabagistas e que a tuberculose ocorreu tanto antes quanto simultaneamente ao diagnóstico de CP. O carcinoma brônquico não pequenas células, em especial o adenocarcinoma, foi o tipo histológico mais comum.

## Referências

1. INCA Instituto Nacional do Câncer [homepage on the Internet]. Rio de Janeiro: INCA. [cited 2013 Apr 1]. Available from: [www.inca.gov.br](http://www.inca.gov.br)
2. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization. [cited 2013 Apr 1]. WHO REPORT 2009 Global Tuberculosis Control - Epidemiology, Strategy, Financing. [Adobe Acrobat document, 86p.]. Available from: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241563802\\_eng\\_doc.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241563802_eng_doc.pdf)
3. Ballaz S, Mulshine JL. The potential contributions of chronic inflammation to lung carcinogenesis. *Clin Lung Cancer*. 2003;5(1):46-62. <http://dx.doi.org/10.3816/CLC.2003.n.021> PMID:14596704
4. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature*. 2002;420(6917):860-7. <http://dx.doi.org/10.1038/nature01322> PMID:12490959 PMCID:2803035
5. Engels EA. Inflammation in the development of lung cancer: epidemiological evidence. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2008;8(4):605-15. <http://dx.doi.org/10.1586/14737140.8.4.605> PMID:18402527
6. Rybacka-Chabros B, Mańdziuk S, Berger-Lukasiewicz A, Dańko-Mrozińska M, Milanowski J. The coexistence of tuberculosis infection and lung cancer in patients treated in pulmonary department of Medical Academy in Lublin during last ten years (1990-2000). *Folia Histochem Cytobiol*. 2001;39 Suppl 2:73-4. PMID:11820634
7. Kim HR, Hwang SS, Ro YK, Jeon CH, Ha DY, Park SJ, et al. Solid-organ malignancy as a risk factor for tuberculosis. *Respirology*. 2008;13(3):413-9. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1843.2008.01282.x> PMID:18399865
8. Brenner AV, Wang Z, Kleinerman RA, Wang L, Zhang S, Metayer C, et al. Previous pulmonary diseases and risk of lung cancer in Gansu Province, China. *Int J Epidemiol*. 2001;30(1):118-24. <http://dx.doi.org/10.1093/ije/30.1.118> PMID:11171871
9. Dacosta NA, Kinare SG. Association of lung carcinoma and tuberculosis. *J Postgrad Med*. 1991;37(4):185-9. PMID:1841965
10. Liang HY, Li XL, Yu XS, Guan P, Yin ZH, He QC, et al. Facts and fiction of the relationship between preexisting tuberculosis and lung cancer risk: a systematic review. *Int J Cancer*. 2009;125(12):2936-44. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.24636> PMID:19521963
11. Shiels MS, Albanes D, Virtamo J, Engels EA. Increased risk of lung cancer in men with tuberculosis in the alpha-tocopherol, beta-carotene cancer prevention study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011;20(4):672-8. <http://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-10-1166> PMID:21335509 PMCID:3076700
12. Wu CY, Hu HY, Pu CY, Huang N, Shen HC, Li CP, et al. Pulmonary tuberculosis increases the risk of lung cancer: a population-based cohort study. *Cancer*. 2011;117(3):618-24. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.25616> PMID:20886634
13. Yu YH, Liao CC, Hsu WH, Chen HJ, Liao WC, Muo CH, et al. Increased lung cancer risk among patients with pulmonary tuberculosis: a population cohort study. *J Thorac Oncol*. 2011;6(1):32-7. <http://dx.doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181fb4fcc> PMID:21150470
14. Conde MB, Melo FA, Marques AM, Cardoso NC, Pinheiro VG, Dalcin Pde T, et al. III Brazilian Thoracic Association Guidelines on tuberculosis. *J Bras Pneumol*. 2009;35(10):1018-48. PMID:19918635
15. Cha SI, Shin KM, Lee JW, Lee SY, Kim CH, Park JY, et al. The clinical course of respiratory tuberculosis in lung cancer patients. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2009;13(8):1002-7. PMID:19723381
16. Libshitz HI, Pannu HK, Elting LS, Cooksley CD. Tuberculosis in cancer patients: an update. *J Thorac Imaging*. 1997;12(1):41-6. <http://dx.doi.org/10.1097/00005382-199701000-00006> PMID:8989758
17. Lin WW, Karin M. A cytokine-mediated link between innate immunity, inflammation, and cancer. *J Clin Invest*. 2007;117(5):1175-83. <http://dx.doi.org/10.1172/JCI1537> PMID:17476347 PMCID:1857251
18. Rosin MP, Anwar WA, Ward AJ. Inflammation, chromosomal instability, and cancer: the schistosomiasis model. *Cancer Res*. 1994;54(7 Suppl):1929s-1933s. PMID:8137314
19. Nalbandian A, Yan BS, Pichugin A, Bronson RT, Kramnik I. Lung carcinogenesis induced by chronic tuberculosis infection: the experimental model and genetic control. *Oncogene*. 2009;28(17):1928-38. <http://dx.doi.org/10.1038/onc.2009.32> PMID:19330024
20. Song L, Yan W, Deng M, Song S, Zhang J, Zhao T. Aberrations in the fragile histidine triad(FHIT) gene may be involved in lung carcinogenesis in patients with chronic pulmonary tuberculosis. *Tumour Biol*. 2004;25(5-6):270-5. <http://dx.doi.org/10.1159/000081391> PMID:15627891
21. Song L, Yan W, Zhao T, Deng M, Song S, Zhang J, et al. Mycobacterium tuberculosis infection and FHIT gene alterations in lung cancer. *Cancer Lett*. 2005;219(2):155-62. <http://dx.doi.org/10.1016/j.canlet.2004.06.036> PMID:15723714
22. Dheda K, Booth H, Huggett JF, Johnson MA, Zumla A, Rook GA. Lung remodeling in pulmonary tuberculosis. *J Infect Dis*. 2005;192(7):1201-9. <http://dx.doi.org/10.1086/444545> PMID:16136463
23. Limas C, Japaze H, Garcia-Bunuel R. "Scar" carcinoma of the lung. *Chest*. 1971;59(2):219-22. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.59.2.219> PMID:4322551
24. Watanabe A, Tokue Y, Takahashi H, Sato K, Nukiwa T, Honda Y, et al. Management of mycobacteriosis in general hospital without isolation ward for tuberculosis patients. Clinical study on pulmonary tuberculosis associated with lung cancer patients [Article in Japanese]. *Kekkaku*. 1999;74(2):157-62. PMID:10191612
25. Le CH, Ko YC, Cheng LS, Lin YC, Lin HJ, Huang MS, et al. The heterogeneity in risk factors of lung cancer and the difference of histologic distribution between genders in Taiwan. *Cancer Causes Control*. 2001;12(4):289-300. <http://dx.doi.org/10.1023/A:1011270521900>
26. Singh VK, Chandra S, Kumar S, Pangtey G, Mohan A, Guleria R. A common medical error: lung cancer misdiagnosed as sputum negative tuberculosis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2009;10(3):335-8. PMID:19640168
27. Fontham ET, Correa P, Reynolds P, Wu-Williams A, Buffler PA, Greenberg RS, et al. Environmental tobacco smoke and lung cancer in nonsmoking women. A multicenter study. *JAMA*. 1994;271(22):1752-9. Erratum in: *JAMA* 1994;272(20):1578. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.1994.03510460044031> PMID:8196118

## ***Sobre os autores***

---

### ***Denise Rossato Silva***

Professora Adjunta de Pneumologia. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.

### ***Dirceu Felipe Valentini Junior***

Acadêmico de Medicina. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.

### ***Alice Mânica Müller***

Doutoranda. Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.

### ***Carlos Podalirio Borges de Almeida***

Mestrando. Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.

### ***Paulo de Tarso Roth Dalcin***

Professor Associado de Pneumologia. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.