ISSN (on-line): 2448-0533

Pneumologia Paulista

Uma publicação da Sociedade Paulista de Pneumologia e Tisiologia
Setembro | 2020

Múltiplas doenças pulmonares e exposição ao tabaco

Thais Gregol de Farias; Mariana Nogueira de A. Araújo; Milena Cristina Silva Fonseca; Ulisses de Alcântara Ferreira; Iugiro Roberto Kuroki; Ester Nei Aparecida Martins Coletta

sppt
SOCIEDADE PAULISTA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Diretoria

SOCIEDADE PAULISTA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA
BIÊNIO 2020 | 2021

Presidente: Frederico Leon Arrabal Fernandes
Vice-Presidente: Suzana Erico Tanni Minamoto
Secretário Geral: Rodrigo Abensur Athanazio
1ª Secretária: Evelise Lima
Diretor de Finanças: William Salibe Filho
Diretora de Assuntos Científicos: Liana Sousa Coelho
Diretora de Divulgação: Eloara Vieira Machado F. A. da Silva Campos
Diretor de Informática: Marcos Naoyuki Samano
Diretor de Assuntos do Interior: Luis Renato Alves

COMISSÕES

Defesa Profissional: Ricardo Mingarini Terra
Ensino: Regina Célia Carlos Tibana
Promoções: José Gustavo Barian Romaldini
Assuntos da Grande São Paulo: Rafael Rodrigues de Miranda
Publicações: Aldo Agra de Albuquerque Neto

DEPARTAMENTOS

Cirurgia Torácica:
Alessandro Wasum Mariani
Fabio José Haddad
Júlio Mott Ancona Lopez

Endoscopia Respiratória:
Ascedio José Rodrigues
Felipe Nominando Diniz Oliveira
Bruno Leôncio de Moraes Beraldo

Pediatria:
Karina Pierantozzi Vergani
Adyleia Aparecida Dalbo Contrera Toro
Maria Fernanda B. Hernandez Perez

Fisioterapia Respiratória:
Luciana Dias Chiavegato
Lara Maris Nápolis Goulart Rodrigues
Renata Ferrari Castan

CONSELHO FISCAL

Efetivos:
Ubiratan de Paula Santos
Mauro Gomes
Maria Raquel Soares

Suplentes:
João Marcos Salge
Liana Pinheiro dos Santos
Maria Vera Cruz de Oliveira Castellano

Conselho Deliberativo
Roberto Rodrigues Júnior
Regina Maria de Carvalho Pinto
Oliver Augusto Nascimento
Mônica Corso Pereira
Jaquelina Sonoe Ota Arakaki
José Eduardo Delfini Cançado
Rafael Stelmach
Roberto Stirbulov
Ana Luisa Godoy Fernandes
Mário Terra Filho
Eliana Sheila Pereira da Silva Mendes
Alberto Cukier
Carlos Alberto de Castro Pereira
Miguel Bogossian
Francisco Vargas Suso
Nelson Morrone
In Memória: Jorge Nakatani
Manuel Lopes dos Santos
Otávio Ribeiro Rato
Mozart Tavares de Lima
Mateus Romero

REGIONAIS

Regional do ABC
Presidente: Mônica Silveira Lapa
Secretário: Adriano Cesar Guazzelli

Regional de Araraquara / Bauru / Botucatu
Presidente: José Eduardo Bergami Antunes
Secretário: Marcos Abdo Arbex

Regional de Campinas
Presidente: Paulo Roberto Tonidandel
Secretário: Mauricio Sousa de Toledo Leme

Regional de Marília
Presidente: Gisele César de Rossi Agostinho
Secretária: Maria de Lourdes Marmorato Botta Hafner

Regional de Ribeirão Preto
Presidente: Pedro Luis Pompeu da Silva
Secretário: Paulo Antônio de Morais Faleiro

Regional de Santos
Presidente: José Eduardo Gregório Rodrigues
Secretário: Alex Gonçalves Macedo

Regional de São José dos Campos
Presidente: José Roberto Megda Filho
Secretária: Mariah Prata Soldi Passos Taube

Regional de São José do Rio Preto
Presidente: Banedito Aparecido Caiel
Secretário: Luis Homsi

SUB-COMISSÕES

Asma - Lilian Serrasqueiro Ballini Caetano
Câncer - Heli Samuel Pinto Souza
Circulação - José Leonidas Alves Júnior
Distúrbios Respiratórios do Sono - Viviane Vieira Passini Soares
Doenças Intersticiais - Fabio Eiji Arimura
D.P.O.C. - Danielle Cristine Campos Bedin
Epidemiologia - Juliana Sucena Ferreira de Lima
Infecções Respiratórias e Micoses - Andre Nathan Costa
Pleura - André Miotto
Doenças Ambientais e Ocupacionais - Rafael Futoshi Mizutani
Tabagismo - Ana Carla Sousa de Araujo
Terapia Intensiva -
Tuberculose - Roberta Karla Barbosa de Sales
Função Pulmonar - André Luis Pereira de Albuquerque
Imagem - Carlos Gustavo Yuji Verrastro
Doença Pulmonar Avançada - Liana Sousa Coelho
Exercício e Atividade Física - Flávio Ferlin Arbex

Apresentação

Prezado (a) leitor (a),

O tabagismo é sem nenhuma dúvida um dos grandes agentes causadores de doenças respiratórias. Ele está relacionado a 6 das principais causas de morte no mundo e relacionado a várias doenças pulmonares.

No PP desde mês apresentamos um caso de múltiplo acometimento pulmonar relacionado a exposição ao tabagismo e a importancia da cessação do tabagismo para prevenção e mesmo tratamento destes.

Espero que tenham uma boa leitura.

Dr. Aldo Agra de Albuquerque Neto.
Editor-chefe do Pneumologia Paulista.

Múltiplas doenças pulmonares e exposição ao tabaco

Thais Gregol de Farias[1]; Mariana Nogueira de A. Araújo[1]; Milena Cristina Silva Fonseca[1]; Ulisses de Alcântara Ferreira[2]; Iugiro Roberto Kuroki[3]; Ester Nei Aparecida Martins Coletta[4]
[1]Residente do serviço de Doenças do Aparelho Respiratório do HSPE-IAMSPE
[2]Residente do serviço de Patologia do HSPE-IAMSPE
[3]Radiologista de imagem vascular no laboratório DASA-SP
[4]Médica do serviço de Patologia do HSPE-IAMSPE

Relato de Caso

Mulher, 65 anos, ex-tabagista (40 maços/ano, parou de fumar em 2011 na 2ª tentativa, utilizando bupropiona e adesivo de nicotina), lobectomia inferior direita em 2011 por carcinoma epidermoide T2N0M0, sem tratamento adicional. Referia refluxo gastroesofágico, em uso de omeprazol. Encaminhada ao ambulatório de DPI, em janeiro de 2017, por dispneia aos moderados esforços. Baqueteamento digital e estertores finos no 1/3 inferior dos hemitórax. Tomografia computadorizada (TC) do tórax compatível com a associação de enfisema e fibrose com padrão de pneumonia intersticial usual (PIU) provável - **Figura 1**. Teste de função pulmonar (TFP) inicial compatível com redução moderada da difusão do monóxido de carbono (DCO) – **Tabela 1**. Investigação negativa para doenças do tecido conjuntivo (DTC), ecocardiograma normal e lavado broncoalveolar com achados inespecíficos. Optado por biopsia pulmonar assistida por vídeo, cujo anatomopatológico (AP) foi compatível com fibrose intersticial relacionada ao tabagismo (FIRT) – **Figura 2**. Paciente evoluiu com piora da dispneia e da função pulmonar em 2019 **(Tabela 1)**, sendo prescritos prednisona e micofenolato de mofetila. Após oito meses, ela foi internada por herpes zoster facial, controlado com aciclovir, evoluindo, no entanto, com piora do leucograma, dos níveis de proteína C reativa e das opacidades em vidro fosco (OVF) na TC **(Figuras 3 e 4);** descartada embolia pulmonar (imagens não demonstradas). Apesar da terapia com antibióticos e corticoide, paciente foi a óbito por insuficiência respiratória refratária às medidas de suporte.

Thais Gregol de Farias
gregol.thais@gmail.com

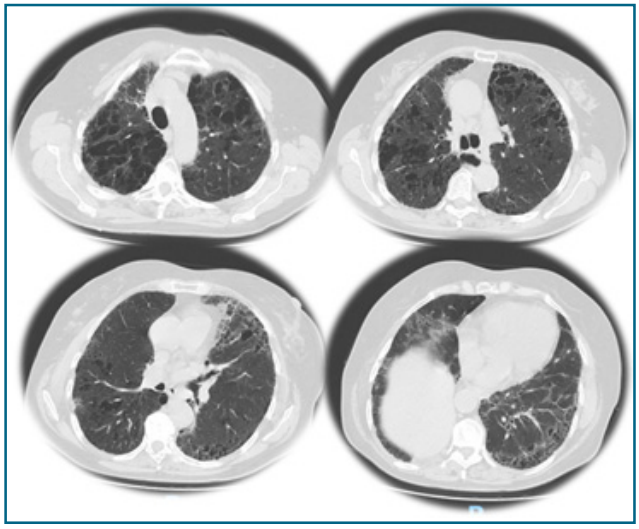

Figura 1. Tomografia computadorizada do tórax mostrando áreas de enfisema parasseptal, centrolobular e difuso predominantes nos lobos superiores e áreas com opacidades reticulares associadas a bronquiectasias/bronquiolectasias de tração e mínimo vidro fosco predominantes nos lobos inferiores; não visualizado o lobo inferior direito.

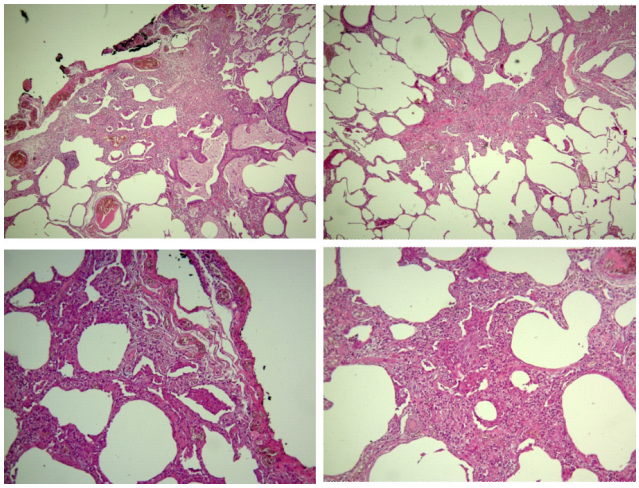

Figura 2. Produto de segmentectomia pulmonar (lobo superior esquerdo) com fibrose periférica e centroacinar, faveolamento periférico, leve infiltrado linfomononuclear com descamação intralveolar ocasional, bronquiolite respiratória e enfisema, compatível com fibrose intersticial relacionada ao tabagismo.

Tabela 1. Testes de função pulmonar

	22/02/17		21/01/19	
	Absoluto	% do predito	Absoluto	% do predito
CVF, L	2,74	98	2,23	81
VEF_1, L	2,15	97	1,76	80
VEF_1/CVF	0,78		0,79	
CPT, L	3,88	83	3,02	65
VR, L	0,99	56	0,79	40
RVA(esp), cmH_2O/L/s	5,20		9,83	
DCO, mL/min/mmHg	9,2	54	6,8	35

Abreviaturas. CVF=capacidade vital forçada; VEF_1=volume expiratório forçado no 1º segundo; CPT=capacidade pulmonar total; VR=volume residual; RVA=resistência das vias aéreas; esp=específica; DCO=difusão do monóxido de carbono.

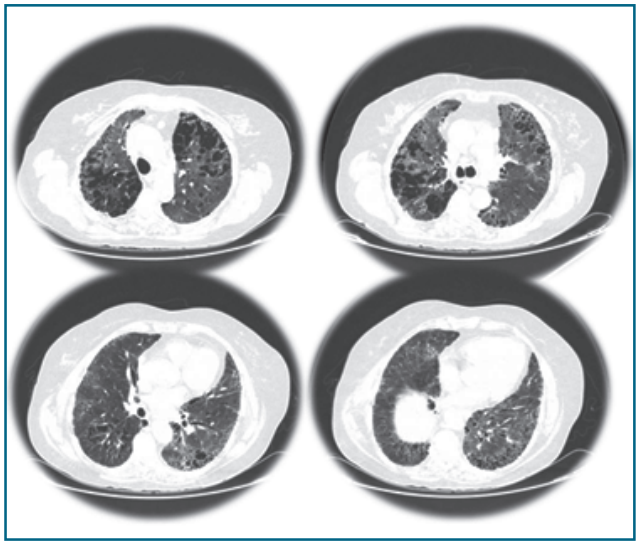

Figura 3. Tomografia computadorizada do tórax mostrando áreas de enfisema e fibrose, com aumento dos coeficientes de atenuação do restante do parênquima pulmonar (vidro fosco).

Discussão

A doença pulmonar obstrutiva crônica e o câncer de pulmão são as doenças pulmonares mais fortemente associadas ao tabagismo. Além disso, o hábito de fumar está associado ao desenvolvimento de doenças pulmonares intersticiais (DPI), como pneumonia eosinofílica aguda, granuloma eosinofílico, pneumonia intersticial descamativa (PID), bronquiolite respiratória e a combinação de fibrose pulmonar e enfisema (CFPE).[1] Apresentamos um caso caracterizado pela associação de três espectros de lesões pulmonares causadas pelo tabagismo: neoplasia pulmonar, enfisema e DPI.

Nos últimos anos, atenção tem se concentrado no papel do tabagismo no desenvolvimento das DPI, as quais são caracterizadas por lesões heterogêneas que podem envolver as vias aéreas, a pleura e o parênquima pulmonar. A história clínica, os achados radiológicos e patológicos

Parâmetros avaliados	Pulmão direito	Pulmão esquerdo	Pulmões
DPMinsp	-750 UH	-691 UH	-720,5 UH
IE-950	11.2	5.7	8.4
IE-910	5.4	2.7	4.1
Normal	38	26	32
Vidro fosco 1 (-749 a -450)	28.4	40.4	34.4
Vidro fosco 2 (-449 a -150)	13.4	20.5	16.9
CPTtc	1209cc (48,3%)	1294cc (51,7%)	2503cc

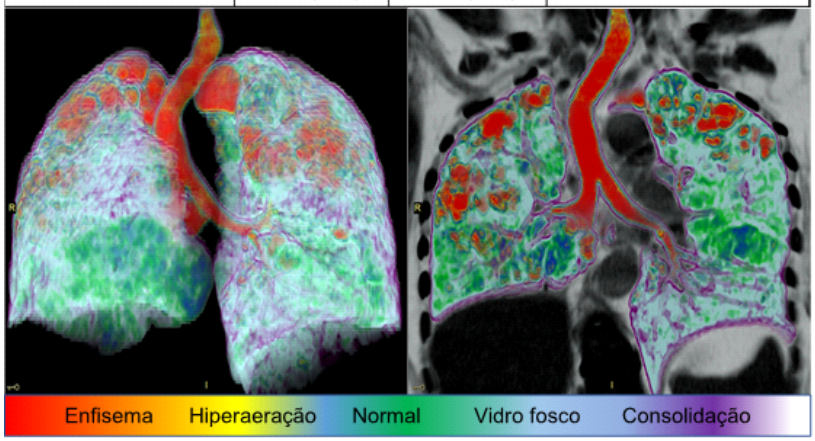

Figura 4. (A) reconstrução 3D dos pulmões e (B) reconstrução coronal com mapa colorido de densidade. A análise quantitativa de densidade da última tomografia mostra pequena redução volumétrica do pulmão direito (lobectomia inferior direita prévia) e sinais de enfisema pulmonar predominando nos lobos superiores e à direita (áreas vermelhas). As áreas com hiperatenuação do parênquima pulmonar (vidro fosco) predominam à esquerda (áreas claras). As áreas de enfisema e de hiperatenuação do parênquima pulmonar reduzem as áreas com densidade normal para 1/3 do volume pulmonar.

são importantes para distinguir essas doenças.[1] As DPI associadas ao tabagismo podem ser divididas em quatro grupos (Tabela 2).[2]

O tabagismo é o fator de risco principal para o desenvolvimento da CPFE, no entanto outras exposições também exercem papel na sua patogênese.[1] A nicotina estimula a fibrogênese por meio de vários mecanismos: lesões endoteliais e epiteliais, estímulo à produção de citocinas pró-inflamatórias e ativação do TGF-β, macrófagos e fibroblastos.[3] Um processo de lesão alveolar mediada geneticamente pode contribuir para o enfisema, além da inflamação e fibrose.[4]

Na TC de tórax, a CFPE é reconhecida pela presença predominante de enfisema nos lobos superiores e fibrose nos lobos inferiores. Dados epidemiológicos apontam que a CFPE é mais prevalente em homens com alta carga tabagística e que se correlaciona com câncer de pulmão devido ao sinergismo carcinogênico do tabagismo, enfisema e fibrose pulmonar.[5]

Uma metanálise mostrou que a concomitância de câncer de pulmão e CPFE correlaciona-se com os seguintes achados: idade mais elevada, sexo masculino, tabagismo, maior carga tabagística, menor DCO, tumor de localização nos lobos inferiores, carcinoma de células escamosas, estádio patológico avançado e maior mortalidade.[6]

As manifestações clínicas da CPFE são inespecíficas, podendo incluir tosse, dispneia, cianose e hipoxemia. No exame torácico, crepitações teleinspiratórias e baqueteamento digital são achados comuns. Habitualmente, os TFP demonstram redução desproporcional da DCO em relação aos volumes e fluxos pulmonares, consequente ao balanço entre a mecânica respiratória do enfisema e a fibrose pulmonar com tração que previne o colapso das vias aéreas na expiração[1].

A CFPE pode ser observada no contexto de várias DPI: PIU/fibrose pulmonar idiopática (FPI), pneumonia intersticial não específica (PINE), DPI não classificada, bem como nas DPI associadas às DTC.[4] Apesar de o padrão PIU ser o mais comum em exames de imagem, outras lesões, como OVF, podem ser observadas.[4] Numa série de 10 casos de CFPE, a análise do AP de dois pacientes com OVF no lobo inferior foi compatível com PID.[7] Num estudo, a prevalência de CFPE entre fumantes assintomáticos foi 3,1%.[8]

A FIRT foi descrita pela 1ª vez por Katzenstein e colaboradores em amostras de lobectomia de indivíduos tabagistas que não apresentavam evidência clínica de DPI. Os autores descreveram um conjunto de lesões caracterizadas por graus variáveis de alargamento do septo alveolar por deposição de colágeno junto com enfisema e bronquiolite respiratória, que não preenchiam critérios para qualquer fibrose pulmonar descrita até então. A fibrose tendeu a ocorrer tanto no parênquima subpleural quanto no mais profundo, envolvendo tanto os espaços aéreos alargados por enfisema, quanto o parênquima sem enfisema. A progressão clínica não foi documentada em nenhum caso, porém o seguimento foi curto.[9]

O diagnóstico da CFPE é amplo, podendo incluir PIU/enfisema e FIRT. Num estudo recente de 116 pacientes submetidos à biopsia pulmonar, foram diagnosticados vários padrões no AP, sendo os mais frequentes: PIU=56, PINE=16 e FIRT=9. Os casos de FIRT tiveram maior extensão de enfisema do que os casos com PIU/enfisema se eles tinham o mesmo grau de fibrose, sendo a taxa de sobrevida em 5 anos dos pacientes com FIRT significativamente maior (85,7%) do que a daqueles com PIU/enfisema (40,7%).[5]

Não existe recomendação padronizada para o tratamento de pacientes com CPFE. Broncodilatadores inalados podem ter algum benefício. A oxigenoterapia deve ser usada para tratamento da hipoxemia, e as vacinas contra influenza e pneumococo devem ser administradas.[1] Imunossupressores podem ser considerados na PINE e PID. No estudo INBUILD, publicado em 2019, o uso de nintedanibe retardou significativamente o declínio anual na CVF nos pacientes com fenótipo de fibrose progressiva.[10] Outras terapias, como reabilitação pulmonar, cuidados paliativos ou transplante pulmonar, devem ser avaliados em casos selecionados.

A interrupção do tabagismo é a medida mais efetiva para reduzir a progressão dessas doenças. Em caso de tabagismo ativo, abordagem mínima, como a estratégia PAAP (Perguntar, Avaliar, Aconselhar e Preparar), deve ser realizada. O tratamento do tabagismo inclui a abordagem comportamental (motivação, assertividade e treinamento de habilidades) e a farmacoterapia específica, quando indicada, além de outros recursos, como atividade física,

Tabela 2. Classificação das DPI associadas ao tabagismo

DPI crônicas fortemente associadas ao tabagismo	DPI-BR PID Granuloma eosinofílico
DPI agudas associadas ao tabagismo	Pneumonia eosinofílica aguda Hemorragia pulmonar
DPI mais prevalentes em tabagistas	FPI DPI-AR
DPI menos prevalentes em tabagistas	PH Sarcoidose

Abreviaturas. DPI=doença pulmonar intersticial; BR=bronquiolite respiratória; FPI=fibrose pulmonar idiopática; AR=artrite reumatoide; PH=pneumonite por hipersensibilidade.

mídias digitais e monoximetria. São pontos fundamentais a escolha da data para interrupção, orientações sobre fissura e abstinência, bem como identificar os motivos das recaídas e preveni-las. É comum que os tabagistas passem por várias tentativas antes da interrupção definitiva.[11] A "Escala Razões para Fumar", validada no Brasil, auxilia a individualizar a abordagem, e usa domínios como: prazer de fumar, redução da tensão e dependência física.[12]

Os pacientes com doença respiratória apresentam maior carga tabagística, maior dependência à nicotina, maior grau de abstinência, menor grau de motivação, mais preocupação com o ganho de peso, mais depressão/ansiedade e maior dificuldade para cessar o tabagismo.[13,14]

Na recente diretriz da American Thoracic Society sobre o tratamento do tabagismo[15] é recomendado o uso de vareniclina por eficácia superior à bupropiona e aos adesivos de nicotina, sendo a primeira opção para fumantes com comorbidades ou dificuldade para parar de fumar. Nos casos de insucesso, seriam indicados combinação de medicamentos, tratamento estendido e reposição de nicotina em doses elevadas. A vareniclina está indicada na fase de pré-contemplação, diminuindo a compulsão e contribuindo para as tentativas de interrupção. No Brasil, a vareniclina não foi incluida na última diretriz da Conitec.

AGRADECIMENTOS: Agradecemos à Dra. Sílvia Carla de Sousa Rodrigues e à Dra. Maria Vera Cruz de Oliveira Castellano pelas orientações de grande valia para esta publicação.

Referências Bibliográficas

1. Dawod YT, Cook NE, Graham WB, et al. Smoking-associated interstitial lung disease: update and review. Expert Review of Respiratory Medicine. Epub ahead of print 2020. DOI: 10.1080/17476348.2020.1766971.
2. Margaritopoulos GA, Vasarmidi E, Jacob J, et al. Smoking and interstitial lung diseases. European Respiratory Review; 24. Epub ahead of print 2015. DOI: 10.1183/16000617.0050-2015.
3. Jensen K, Nizamutdinov D, Guerrier M, et al. General mechanisms of nicotine-induced fibrogenesis. FASEB Journal; 26. Epub ahead of print 2012. DOI: 10.1096/fj.12-206458.
4. Bolaki M, Antoniou KM. Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema. Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine; 41. Epub ahead of print 2020. DOI: 10.1055/s-0040-1708058.
5. Chae KJ, Jin GY, Jung HN, et al. Differentiating smoking-related interstitial fibrosis (SRIF) from usual interstitial pneumonia (UIP) with emphysema using CT features based on pathologically proven cases. PLoS ONE; 11. Epub ahead of print 2016. DOI: 10.1371/journal.pone.0162231.
6. Li C, Wu W, Chen N, et al. Clinical characteristics and outcomes of lung cancer patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema: A systematic review and meta-analysis of 13 studies. Journal of Thoracic Disease; 9. Epub ahead of print 2017. DOI: 10.21037/jtd.2017.12.72.
7. Jankowich MD, Polsky M, Klein M, et al. Heterogeneity in combined pulmonary fibrosis and emphysema. Respiration; 75. Epub ahead of print 2008. DOI: 10.1159/000107048.
8. Chae KJ, Jin GY, Han YM, et al. Prevalence and progression of combined pulmonary fibrosis and emphysema in asymptomatic smokers: A case-control study. European Radiology; 25. Epub ahead of print 2015. DOI: 10.1007/s00330-015-3617-3.
9. Katzenstein ALA, Mukhopadhyay S, Zanardi C, et al. Clinically occult interstitial fibrosis in smokers: classification and significance of a surprisingly common finding in lobectomy specimens. Human Pathology; 41. Epub ahead of print 2010. DOI: 10.1016/j.humpath.2009.09.003.
10. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, et al. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. New England Journal of Medicine; 381. Epub ahead of print 2019. DOI: 10.1056/NEJMoa1908681.
11. da Silva LCC, de Araújo AJ, de Queiroz ÂMD, et al. Smoking control: Challenges and achievements. Jornal Brasileiro de Pneumologia; 42. Epub ahead of print 2016. DOI: 10.1590/S1806-37562016000000145.
12. de Souza EST, de Crippa JAS, Pasian SR, et al. University of são paulo reasons for smoking scale: A new tool for the evaluation of smoking motivation. Jornal Brasileiro de Pneumologia; 36. Epub ahead of print 2010. DOI: 10.1590/s1806-37132010000600015.
13. Sales MPU, de Araújo AJ, Miguel Chatkin J, et al. Update on the approach to smoking in patients with respiratory diseases. Jornal Brasileiro de Pneumologia; 45. Epub ahead of print 2019. DOI: 10.1590/1806-3713/E20180314.
14. Jiménez-Ruiz CA, Riesco Miranda JA, Altet Gómez N, et al. Treatment of smoking in smokers with chronic obstructive pulmonary disease. Archivos de Bronconeumologia; 49. Epub ahead of print 2013. DOI: 10.1016/j.arbr.2013.06.001.
15. Leone FT, Zhang Y, Evers-Casey S, et al. Initiating Pharmacologic Treatment in Tobacco-Dependent Adults. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. American journal of respiratory and critical care medicine; 202. Epub ahead of print 2020. DOI: 10.1164/rccm.202005-1982ST.

GSK. DEDICADA A FORNECER UM **FUTURO MELHOR** PARA PACIENTES COM **DOENÇAS RESPIRATÓRIAS.**

Referências bibliográficas: 1. GSK. 300 years of GSK Celebrating three centuries of Innovation. Disponível em: https://uk.gsk.com/en-gb/about-us/300th-anniversary/gsk-timeline/. Acesso em: 20 de março de 2020.

Material dirigido ao público em geral. Por favor, consulte o seu médico.Para notificar informações de segurança, incluindo eventos adversos, ocorridos durante o uso de medicamentos da GlaxoSmithKline/Stiefel, entre em contato diretamente com o Departamento de Farmacovigilância da empresa pelo e-mail farmacovigilancia@gsk.com ou através do representante do grupo de empresas GSK. As marcas registradas pertencem ou são licenciadas ao grupo de empresas GSK.

NP-BR-UCV-ADVT-200001 - MARÇO/2020

SAC
Serviço de Atendimento ao Consumidor GSK
0800 701 22 33

FARMACO VIGILÂNCIA
farmacovigilancia@gsk.com

www.gsk.com.br
Estrada dos Bandeirantes, 8464
Jacarepaguá - Rio de Janeiro - RJ
CEP: 22783-110
CNPJ: 33247743/0001-10

gsk