ISSN 1981-4364

PNEUMOLOGIA Paulista

Órgão Informativo da
Sociedade Paulista de Pneumologia e Tisiologia

sppt
SOCIEDADE PAULISTA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Volume 23 • Nº 9 • 2010

TABAGISMO

TEMAS EM DESTAQUE

Tratamento Farmacológico para a cessação do tabagismo

RESUMINDO E RECORDANDO

Epidemiologia do tabagismo

RELATOS DE CASOS

Doenças Intersticiais Pulmonares associadas ao tabagismo

EPIDEMIOLOGIA CLÍNICA

Um tributo a Bradford Hill e Richard Doll

Tracleer®
BOSENTANA USO ORAL

Estado da arte no tratamento da HAP

- **Tracleer® comprovadamente retarda a progressão da HAP em 3 estudos clínicos randomizados nos diversos estágios de gravidade da doença (CF II, III, IV da OMS).[1]**
- **Tracleer® é a única terapia oral aprovada no Brasil para utilização em crianças acima de 3 anos de idade, com perfil de segurança e tolerabilidade comparável a população adulta.[2]**
- **Tracleer® pode beneficiar pacientes em uso da Sildenafila mesmo que em fase inicial da doença.[3]**

Posologia

Tracleer® 62,5 mg - 2x dia
Primeiras 4 semanas
Dose inicial —

Tracleer® 125 mg - 2x dia
5ª Semana em diante
Manutenção —

[illegible]

Peso corpóreo	Dose inicial (4 semanas)	Dose de manutenção
10 ≤ x ≤ 20	31,25 mg (1 x dia)	31,25 mg (2 x dia)
20 < x ≤ 40	31,25 mg (2 x dia)	62,5 mg (2 x dia)
> 40 kg	62,5 mg (2 x dia)	125 mg (2 x dia)

[illegible] **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.** [illegible]

A PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.

ACTELION

Praia de Botafogo, 501 - 1º andar e Térreo Ljs E/F/G/H
Botafogo - Torre Corcovado / Botafogo
Rio de Janeiro - RJ - Brasil - CEP 22250-040
www.actelion.com.br

SAC - Serviço de Atendimento ao Consumidor
0800-7270207

TRA032_04-2010
© 2010 Actelion Pharmaceuticals do Brasil Ltda. Todos os direitos reservados.

DIRETORIA - BIÊNIO 2008/2009

Diretoria (biênio 2010/2011)
Presidente: Jaquelina Sonoe Ota Arakaki
Vice-Presidente: Mônica Corso Pereira
Secretária Geral: Valéria Cristina Vigar Martins
1º Secretária: Lara Maris Nápolis
2ª Secretária: Nephtali Segal Grinbaum
Diretor de Finanças: Ricardo Milinavicius
Diretor de Assuntos Científicos: Oliver Augusto Nascimento
Diretor de Divulgação: Carlos Viana Poyares Jardim
Diretor de Informática: Eduardo Henrique Genofre

Comissões
Assuntos do Interior: Roberto Rodrigues Júnior
Defesa Profissional: Fabiola Gomes Rodrigues
Ensino: Roberto Saad Júnior
Promoções: Paulo Manuel Pêgo Fernandes
Assuntos da Grande São Paulo: Igor Bastos Polonio

Cirurgia Torácica:
Luiz Carlos Filgueiras Leiro
Ricardo Kalaf Mussi
Altair da Silva Costa Júnior

Endoscopia Respiratória:
Luiz Hirotoshi Ota
Ascedio Rodrigues
Viviane Rossi Figueiredo

Pediatria:
Marina Buarque de Almeida
Lucia Harumi Muramatu
Sonia Mayumi Chiba

Fisioterapia Respiratória:
Luciana Dias Chiavegato
Carla Malaguti
Priscila Batista de Souza

Conselho Fiscal
Efetivos:
Alberto Cukier
José Antônio Baddini Martinez
Maria Vera Cruz de Oliveira Castellano

Suplentes:
Irma de Godoy
José Eduardo Delfini Cançado
Sonia Maria Faresin

Conselho Deliberativo
Ana Luisa Godoy Fernandes
Carlos Alberto de Castro Pereira
Fernando Augusto Fiuza de Melo
Francisco Vargas Suso
Jorge Nakatani
Manuel Lopes dos Santos
Miguel Bogossian
Nelson Morrone
Ricardo Beyruti
Roberto Stirvulov
Virgílio Alexandre Nunes de Aguiar

PNEUMOLOGIA PAULISTA
Órgão Informativo da Sociedade Paulista de Pneumologia e Tisiologia
Editores Responsáveis:
Mônica Corso Pereira e Carlos Viana Poyares Jardim
Editoração Eletrônica: Miriam Miranda
Impressão: Gráfica Riopedrense • Tiragem: 1200 exemplares

SUMÁRIO

4 **EDITORIAL**
- *Nova gestão: fortalecendo a especialidade*
- *Indexar ou não indexar? Eis apenas uma das questões...*

6 **TEMAS EM DESTAQUE**
- *Tratamento Farmacológico para a cessação do tabagismo*
- *Tratamento para cessação do tabagismo - Abordagem não-farmacológica*
- *Tabagismo e a mulher*
- *Marijuana e sua correlação com câncer de pulmão*
- *Cessação do tabagismo em contextos especiais: Pacientes cirúrgicos e pacientes internados*

24 **RESUMINDO E RECORDANDO**
- *Epidemiologia do tabagismo*
- *Tabaco e Câncer*
- *Tabagismo na adolescência*

40 **RELATO DE CASO**
- *Histiocitose pulmonar de células de Langerhans*
- *Doença Intersticial Pulmonar associada à Bronquiolite Respiratória (DIP-BR)*

49 **IMAGEM EM PNEUMOLOGIA**
Pneumonia Intersticial Descamativa

51 **EPIDEMIOLOGIA CLÍNICA**
Um tributo a Bradford Hill e Richard Doll

53 **ARTIGOS EM DESTAQUE**

56 **CONTROVÉRSIA**
Tabagismo: Fator protetor na pneumonite de hipersensibilidade?

61 **OPINIÕES E AÇÕES**
- *Situação das leis anti-tabagismo no Brasil*
- *DIA 24 DE MARÇO: Dia Mundial de Combate à Tuberculose e as alterações dos esquemas de tratamento*
- *"Pulmonar": mais um espaço de informação e divulgação da especialidade aberto ao nosso associado*
- *Aos amigos da boa respiração*

66 **HISTÓRIA DA PNEUMOLOGIA**
O tabagismo no mundo - breve revisão histórica

NOSSA CAPA

Ilustração:
Libero Malavoglia

Nova gestão: fortalecendo a especialidade

Assumimos a Diretoria da SPPT em dezembro de 2009 com o compromisso de fortalecer a nossa especialidade. Formamos um time com pessoas motivadas, que nos próximos dois anos, faremos o melhor para atingir as metas estabelecidas.

Os desafios são diversos e complexos. A redução na procura pela especialidade nos programas de Residência Médica chegou também ao Estado de São Paulo. Isto é preocupante, por vários fatores. A demanda da assistência médica pela pneumologia e cirurgia torácica são altas e encontram-se reprimidas. O tempo de espera por consultas de pneumologia em alguns ambulatórios na cidade de São Paulo, gira em torno de dois meses, prazo incabível para pacientes portadores de doenças respiratórias.

O aluno é o motor de qualquer serviço de ensino e pesquisa, é ele quem motiva o professor e o pesquisador. É o aluno, médico-residente, o difusor dos conhecimentos adquiridos nas universidades. A replicação deste conhecimento será feito por meio de assistência médica adequada, e talvez, também, de ensino e pesquisa em outros pólos. Sem a orquestra, não haverá lugar para o maestro. Não teremos mais música.

Estamos errando? Onde estamos errando? Como professores, estaríamos nos afastando da graduação? Do que estamos precisando? De pneumologistas, cirurgiões torácicos, professores ou pesquisadores? Em que proporção? Estaria a universidade em sintonia com esta demanda? E a concentração de vagas de residência médica em alguns centros de excelência? Qual será o futuro desta opção? São várias as perguntas, que merecem não só reflexões, mas também ações.

Sem dúvida a má remuneração é outro fator desestimulante. Valores de consultas médicas e procedimentos são desrespeitosos. Esta é uma luta mais ampla e árida. Ações segmentadas tendem ao fracasso. Iniciamos um alinhamento, ainda tímido, mas que será crescente, com a Associação Paulista de Medicina, para que juntos, médicos, sociedades e universidades, alcancemos o diagnóstico preciso e possamos delinear estratégias para o tratamento correto. Para isso é necessário sincronia.

Por outro lado, temos várias áreas de atuação ainda pouco exploradas nos consultórios médicos, clínicas e hospitais. O tabagismo, a prevenção da tromboembolia venosa, a avaliação pré-operatória, os distúrbios respiratórios do sono, a terapia intensiva, o cuidado de pacientes domiciliares usuários de equipamentos de auxílio respiratório, são todos exemplos de áreas de atuação da nossa especialidade ainda não otimizadas. Sem falar na espirometria.

Um fórum para discussão destes temas está sendo programado. O objetivo é passar do campo das reflexões para as ações. Criamos o Projeto Jovem Pneumologista, com o intuito de estimular a participação do médico-residente e do pós-graduando nas atividades de ensino, pesquisa e associativas da especialidade. Além do especialista em formação ou recém-formado, iniciamos o mapeamento das Ligas Acadêmicas de Pneumologia e Cirurgia Torácica do Estado de São Paulo. A meta é criar espaço nas atividades da SPPT, gerar uma maior interação das ligas com as especialidades envolvidas com a medicina do tórax, e a viabilização da atuação destas ligas nos Congressos Acadêmicos.

Outra meta será a edição de um livro escrito por acadêmicos.

Programamos três Simpósios na capital com a presença de convidados estrangeiros. No dia 27 de março, na sede da APM, acontecerá o Simpósio Paulista de Doenças Intersticiais, com a presença do Prof. Paul Noble da Universidade de Duke. O tema central será a fibrose pulmonar idiopática, que em breve contará com um novo consenso da ATS/ ERS.

No dia 12 de junho teremos o Simpósio Paulista de Bronquiectasias e Fibrose Cística. Com os novos tratamentos , a sobrevida dos pacientes com fibrose cística aumentou, tornando-se “órfãos” de atendimento quando atingem a idade adulta. A carência de centros de referência na assistência médica e na pesquisa científica da população adulta de portadores de fibrose cística no Estado de São Paulo é outro desafio.

No segundo semestre teremos a Jornada de Radiologia Jorge Kawakama.

Além dos Simpósios na capital, as Jornadas no interior estão sendo elaboradas.

Contamos com a sua participação, com as suas críticas e sugestões para o fortalecimento da nossa especialidade.

Um grande abraço.

Jaquelina Sonoe Ota Arakaki
Presidente da Sociedade Paulista
de Pneumologia e Tisiologia
jaqueota@gmail.com

REVISTA PNEUMOLOGIA PAULISTA:

Indexar ou não indexar? Eis apenas uma das questões...

Em todo começo de gestão, algumas perguntas insistem em voltar a nos assombrar. Afinal, qual a finalidade da nossa revista? Informativa? Científica? As duas coisas?

A vivência associativa tem muitas agruras, mas bons momentos também. Parte deste grupo que ora assumiu a SPPT pelos próximos dois anos, já vinha em trabalho conjunto, com todas as dificuldades e satisfações que surgem pelo caminho. O que não nos impede de questionar nosso papel, perguntar o que o sócio espera de nós, no que podemos melhorar, etc.

A revista Pneumologia Paulista é um ponto interessante, que sempre gera muitos questionamentos. De órgão puramente informativo, ela foi se transmutando, nos últimos anos, em uma publicação de caráter científico. No começo da gestão passada (2008), pensávamos em indexá-la, de modo a torná-la mais atrativa para os colaboradores, pessoas imprescindíveis, sem as quais não seria viável a existência e permanência da Pneumologia Paulista. A indexação, fique claro, não traria mais qualidade à publicação, uma vez que os textos tem primado pela qualidade e seriedade científica. Obviamente que existiriam vantagens para o leitor em tal procedimento, como o livre acesso pela internet por meio dos vários sistemas de busca existentes (Pubmed, BVS, Google Scholar, Portal Capes, etc). Na ocasião, criamos uma comissão para estudar a viabilidade da indexação.

Para indexação na base de dados Lilacs - Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde, coordenada pela Bireme, existem diversos pré-requisitos que dizem respeito ao conteúdo, ao processo de revisão (revisão por pares), ao comitê editorial, à regularidade de publicação, periodicidade, tempo de existência, normas editoriais, etc. Tais informações podem ser acessadas no site http://bvsmodelo.bvs.br/site/lilacs/P/crit_Selecao.htm. No nosso entender, a maior limitação (se não a única) é a obrigatoriedade da publicação de uma quantidade significativa de artigos originais (mínimo de 50% do total de artigos). Segundo texto retirado de documento da base de dados Lilacs "Estes artigos devem ser resultantes de pesquisa científica apresentando dados originais de descobertas com relação a aspectos experimentais ou observacionais de característica médica, bioquímica e social, e inclui análise descritiva e/ou inferências de dados próprios".

Vivemos um momento no mínimo curioso no meio acadêmico nacional. A maioria das Universidades (especialmente as públicas) tem estabelecido normas e preceitos que tem como conseqüência – inadvertida ou não - uma desvalorização das publicações nacionais. Explico melhor: no sistema de validação de periódicos pelos critérios da Capes, existem três níveis, A, B e C. A maioria das revistas científicas nacionais, inclusive o Jornal Brasileiro de Pneumologia (JBP) não se classifica como periódico Qualis A (grupo freqüentado apenas por revistas com alto índice de impacto). Desde novembro de 2006 o JBP foi admitido no Medline e em 2007 foi indexado no sistema ISI/Thomson Scientific. Esta, sem dúvida, foi uma grande conquista da Pneumologia nacional, pela qual ansiávamos e com a qual nos regozijamos imensamente.

Juntamente com todos os pneumologistas brasileiros, sentimo-nos orgulhosos e merecedores desta credibilidade, e desejamos fortalecer este periódico (JBP) como o grande depositário da pesquisa nacional (e internacional) na área da Pneumologia. Dentro deste contexto, a opção da SPPT foi por manter a revista Pneumologia Paulista com caráter científico, sim, mas priorizando os artigos originais para o JBP. Escolhemos, então, voltarmo-nos à atualização e revisão de temas que todos julgamos relevantes na nossa prática diária.

Iniciamos por abordar o problema do "Tabagismo" neste número, não apenas por ser uma epidemia mundial, mas também por ser uma doença evitável, e no mínimo, tratável. A abordagem procurou ser o mais ampla possível, contemplando diversos aspectos atuais e antigos, com direito a uma excelente revisão histórica, que tenta elucidar como foi que chegamos aos números atuais de fumantes e portadores de doenças associadas ao tabaco.

Além disto, tratar o doente fumante é uma importante área de atuação do médico pneumologista, que a pratica com maestria. O paciente fumante tem muitas particularidades que precisam ser conhecidas e abordadas para que se chegue ao sucesso do tratamento, qual seja, o abandono do vício. Nós, pneumologistas, temos que abraçar esta área não apenas com o domínio das doenças orgânicas causadas pelo uso do tabaco, mas também com conhecimento da situação psicológica vivida pelo fumante e das ferramentas atualmente disponíveis para o tratamento.

Além das doenças tabaco-associadas já bem conhecidas por nós, como câncer de pulmão e DPOC, chamamos a atenção neste número para as doenças intersticiais pulmonares associadas ao tabagismo, aqui apresentadas sob a forma de relatos de caso (pneumonia descamativa, bronquiolite respiratória e histiocitose de células de Langerhans).

Na seção Epidemiologia Clínica, a Dra. Valdelis Okamoto dará continuidade ao seu curso, a fim de nos ajudar a selecionar, criticar e valorizar os dados de um artigo científico.

Esperamos que a manutenção do formato atual (revisões temáticas) venha de encontro ao gosto e expectativas de todos nós associados, pois é para isto que trabalhamos. Temos alguns temas em mente para os próximos números, mas estamos totalmente abertos, receptivos e ávidos por sugestões.

Boa leitura.

Mônica Corso Pereira
Vice-presidente da Sociedade Paulista de Pneumologia e Tisiologia
Co-editora da revista Pneumologia Paulista
corso@mpcnet.com.br

Tratamento Farmacológico para a cessação do tabagismo

Autores: Suzana Erico Tanni[1]; Liana Sousa Coelho[2]; Irma de Godoy[3]

Serviço: Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP

[1]Médica responsável do Centro de Dependência Nicotínica (CEDENI) - Disciplina de Pneumologia
[2]Médica Pneumologista - Disciplina de Pneumologia
[3]Professora Adjunta da Disciplina de Pneumologia - Coordenadora do Centro de Dependência Nicotínica CEDENI)

INTRODUÇÃO

O tabagismo é classificado como doença crônica e assim, o tabagista pode necessitar de intervenções repetidas até a cessação definitiva. Todos os indivíduos que procuram um profissional ou serviço de saúde devem ser abordados sobre o tabagismo.[1-3] Os profissionais de saúde devem ter conhecimento e competência para intervir eficazmente para obter a cessação do tabagismo e as intervenções devem estar integradas no cuidado primário do indivíduo.[3]

O tratamento farmacológico aumenta a chance da cessação em até duas vezes[1]; entretanto, a associação com intervenções motivacionais apresenta melhor taxa de cessação do que qualquer uma das intervenções isoladas.[1] Assim, recomenda-se que o tratamento da cessação tabágica seja realizado com intervenções motivacionais associadas com medicamentos, sempre que possível.

Neste artigo discutiremos os principais fármacos utilizados no tratamento do tabagismo.

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

Quando o paciente desejar parar de fumar o tratamento farmacológico deve ser sempre considerado exceto quando houver contraindicações ou se tratar de população com insuficiência de evidências clínicas como gestantes, adolescentes e tabagistas leves.[1,2]

Devido à probabilidade de ocorrência de eventos adversos, todos os pacientes em uso de farmacoterapia específica para o tratamento do tabagismo devem ser monitorados cautelosamente; a frequência dos retornos deve levar em conta a necessidade individual e o tipo de fármaco utilizado.[4]

Geralmente o tratamento é realizado utilizando monoterapia; entretanto, o tratamento combinado pode ser utilizado em situações específicas. Para a escolha do fármaco deve ser realizada análise dos seguintes critérios na ordem especificada abaixo[4]:

• Nível de evidência da efetividade do fármaco: é prioritária na escolha do fármaco para cessação tabágica;

• Preferência do paciente: o tabagista deve sentir-se confortável com a escolha do fármaco, ou seja, ter expectativas positivas sobre a eficácia e saber que pode utilizá-lo de forma adequada;

• Experiência prévia do fumante: devem-se obter informações sobre os fármacos anteriormente utilizados e sobre o resultado destes tratamentos. Por exemplo, se o fumante conseguiu cessar temporariamente o tabagismo com determinado fármaco, é prudente tentar o uso da mesma medicação; mas se houve insucesso, é provável que o paciente não deseje usá-lo novamente;

• Necessidades do paciente: como há pouca informação na literatura sobre tratamentos para grupos específicos de pacientes, a verificação das necessidades dos fumantes é de grande importância. A gravidade e a freqüência dos sintomas de abstinência, as situações de risco e a compreensão dos pacientes sobre o uso do fármaco devem ser avaliadas no momento da prescrição;

• História médica: verificar e levar em consideração as comorbidades e os tratamentos anteriores;

• Conveniência clínica: alguns fumantes não estão preparados para cessar o tabagismo, estes devem receber inicialmente orientações motivacionais com o objetivo de mudar o estado comportamental.

• Possibilidade de eventos adversos e interações farmacológicas devem também ser consideradas. As contra-indicações, precauções e efeitos adversos dos fármacos de primeira linha estão descritos na **tabela 1**.

Atualmente, terapia de reposição de nicotina, bupropiona e vareniclina são os fármacos de primeira linha; nortriptilina e clonidina são consideradas medicamentos de segunda linha.

Tabela 1. Recomendações de uso, precauções, dosagem, efeitos colaterais e contra-indicações dos fármacos para tratamento da cessação tabágica

Medicação	Orientações/Precauções	Efeitos Colaterais		Dosagem	Contra-Indicações
Adesivo Transdérmico de Nicotina	• Colar ao despertar em áreas sem pelos • Fazer rodízio entre os locais de aplicações • Parar de fumar no dia da aplicação • Coronariopatia aguda e arritmia sem tratamento	• Irritação de pele • Insônia		• 21, 14 ou 7 mg (dur. 24h) 21 mg (4 semanas) 14 mg (4 semanas) 7 mg (2 semanas) •Doses >21 mg para fumantes com maior dependência • 15, 10 ou 5 mg (dur. 16h) 15 mg (4 semanas) 10 mg (4 semanas) 5 mg (4 semanas)	• Lesões dermatológicas extensas
Goma de Nicotina	• Não ingerir bebidas ou alimentos 15 minutos antes ou durante o uso • Mascar até surgir sabor característico, em seguida repousar entre a gengiva e a bochecha, repetir o processo por 30 minutos	• Aftas • Salivação • Soluço • Dispepsia • Dor na articulação têmporo mandibular	• Irritação faríngea • Dentes amolecidos • Cefaléia • Náusea	• 2 ou 4 mg – por 12 semanas • 1 goma a intervalos de 1-2 h ou se houver fissura • Dose média 8-12 gomas/dia. Não ultrapassar 24 gomas/dia	• Dificuldade de mascar chiclete • Eventos cardiovasculares agudos (menos de duas semanas)
Pastilhas de Nicotina	• Dissolver a pastilha na boca • Não ingerir bebidas ou alimentos 15 minutos antes ou durante o uso	• Náusea • Soluços • Azia	• Cefaléia • Tosse	• 2 ou 4 mg – por 12 semanas • 1 pastilha a intervalos de 1-2h • Dose média 9 pastilhas/dia. Não ultrapassar 20 pastilhas/dia	• Eventos cardiovasculares agudos (menos de duas semanas)
Bupropiona	• Evitar uso concomitante de:carbamazepina, cimetidina, barbitúricos, fenitoína, antipsicóticos, teofilina, corticóides sintéticos, pseudo-efedrina, hipoglicemiante oral e insulina • Hipertensão arterial não controlada	• Insônia • Boca seca • Cefaléia • Tontura • Elevação da PA • Convulsão	• Anorexia • Anemia • Náusea • Vômito • Arritmia cardíaca • Urticária	• 150 mg por 3 dias; do 4º dia até o final do tratamento 150mg 12/12 h • Manter até por 12 semanas • Parar de fumar entre o 7º e 14º dia	• Epilepsia • Convulsão febril na infância • Tumor do SNC • Anormalidades no EEG • Traumatismo craniano • Uso de inibidor da MAO
Vareniclina	• Monitorar alterações do humor, comportamento, sintomas psiquiátricos e ideação suicida	• Náusea e vômitos • Sonhos anormais • Tontura • Constipação • Boca seca • Fadiga • Distensão abdominal		• 0,5 mg e 1,0 mg • 0,5 mg/dia do 1º ao 3º dia 0,5 mg 12/12 h do 4º ao 7º dia 1,0 mg 12/12 h do 8º dia até o final do tratamento • Parar de fumar no 8º dia	• Hipersensibilidade à vareniclina • Insuficiência renal grave

FÁRMACOS DE PRIMEIRA LINHA

1. Terapia de reposição de nicotina (TRN)

A TRN é o mais antigo tratamento do tabagismo e, geralmente, é bem tolerado pelos pacientes. Age como substituto, pelo menos parcial, da nicotina obtida do cigarro, e assim reduz os sintomas de abstinência.

As formas de TRN disponíveis no Brasil são os adesivos transdérmicos, as gomas e as pastilhas. Não há diferenças de eficácia entre as formas de TRN na cessação do tabagismo.[1,2,5] O dia marcado para cessar o tabagismo (dia D), deve coincidir com o início da TRN. As recomendações de doses, duração, efeitos colaterais e contraindicações estão descritas na tabela 1. A dosagem de nicotina deve ser ajustada para minimizar os sintomas de abstinência e doses de até 42 mg/dia parecem ser seguras e podem ser utilizadas em pacientes com dependência elevada.

2. Bupropiona

Entre os fármacos não nicotínicos, a bupropiona, inicialmente desenvolvida para tratamento de depressão, foi a primeira medicação recomendada para cessação do tabagismo. Seus mecanismos de ação ainda não são totalmente esclarecidos, mas podem ser explicados pelo bloqueio da recaptação neuronal da dopamina e noradrenalina e também pelo bloqueio dos receptores nicotínicos no sistema nervoso central, com redução dos sintomas de abstinência. É absorvida no trato gastrointestinal, metabolizada no fígado e a excreção é renal; portanto as doses recomendadas para pacientes com insuficiência renal e hepática devem ser reduzidas para 150mg/dia.

As recomendações posológicas, os efeitos colaterais e as contraindicações estão descritas na tabela 1. O paciente deve iniciar o uso da medicação uma semana antes do "dia D".[1,2]

3. Tartarato de vareniclina

Recentemente foi desenvolvido o tartarato de vareniclina, um fármaco específico para cessação tabágica. É um agonista parcial dos receptores nicotínicos $\alpha 4\beta 2$ e alivia os sintomas de abstinência; como também bloqueia estes receptores, reduz a satisfação e o reforço positivo quando o indivíduo fuma na vigência da medicação. O uso de vareniclina em pacientes com transtornos psiquiátricos deve ser evitado principalmente nas fases agudas da doença e na ausência de tratamento específico, pois os sintomas de ideação suicida ou de doenças como esquizofrenia e transtorno bipolar podem piorar. Assim como na prescrição da bupropiona, a medicação deve ser iniciada uma semana antes do "dia D". As recomendações das doses, da duração, dos efeitos colaterais e das contra-indicações estão descritas na tabela 1. Pacientes com insuficiência renal grave ou que apresentem

efeitos adversos intensos devem ter dose ajustada para 0,5 mg de 12 em 12 horas. A duração de tratamento é de 12 semanas e um estudo mostrou, que a extensão por mais 12 semanas diminuiu o risco de recaída.[5]

4. **Terapia combinada**

A terapia combinada pode ser alternativa de tratamento nos pacientes que se encontrem nas seguintes situações;[4]

• Tentativa prévia com a monoterapia sem sucesso;

• Fissura intensa caracterizada como vontade de fumar aumentada mesmo sem outros sintomas de abstinência e que se mantém apesar do uso adequado de monoterapia;

• Fumantes com dependência elevada;

• Várias tentativas prévias de cessação bem conduzidas e sem sucesso;

• Sintomas de abstinência nicotínica mesmo com uso de monoterapia que dificultam a cessação tabágica.

Em todos estes casos o estágio de motivação do paciente deve ser revisto e o aconselhamento apropriado deve ser reforçado.

Existe recomendação para o uso de terapia combinada com os fármacos de primeira linha (TRN e bupropiona), entretanto, a melhora na taxa de cessação em relação à monoterapia ainda não está estabelecida.[1,2,4] Estudo que avaliou a segurança e eficácia do uso da vareniclina associada à TRN mostrou segurança na associação dos fármacos, mas não verificou aumento na taxa de cessação quando comparado ao grupo que utilizou terapia combinada de TRN (adesivo + goma).[6] Portanto, ainda não há evidências suficientes para recomendar a associação da vareniclina com outros fármacos de primeira linha.[1,2,6]

As combinações baseadas em evidências quando comparadas ao placebo são:

• Uso prolongado de adesivo de nicotina (>14semanas) + outra terapia de TRN (goma), esta combinação apresenta melhor evidência clínica em relação ao placebo e deve ser a primeira escolha quando a combinação de medicamento for considerada[4];

• Adesivo de nicotina + TRN inalada

• Adesivo de nicotina + bupropiona, esta é a única associação aprovada pelo FDA.

Deve-se considerar que o uso de terapia combinada é útil para o controle de sintomas de abstinência, no entanto, há possibilidade de eventos adversos e o custo do tratamento aumenta.[1]

FÁRMACOS DE SEGUNDA LINHA

1. **Nortriptilina**

É um antidepressivo tricíclico efetivo no tratamento da dependência nicotínica. Quando comparado ao placebo, eleva em duas vezes a chance de cessação.[1,2] As taxas de cessação são similares às obtidas com TRN ou bupropiona. A dose recomendada é de 25 mg/dia, em dose única, com aumento gradual até a dose de 75 – 100 mg/dia em três semanas. A interrupção do tabagismo deve ocorrer quando se atingir o nível terapêutico, o que pode levar até 28 dias. Deve ser utilizada por três meses após a cessação. Os principais efeitos adversos são boca seca, tremores, visão turva e sedação. Seu uso não é recomendado em pacientes com infarto agudo do miocárdio ou arritmias devido ao potencial de indução de distúrbios de condução. Não deve ser utilizada por nutrizes, pacientes com insuficiência hepática, epilepsia ou psicose.[1,2,7] Não foi aprovada pelo FDA para o tratamento de cessação do tabagismo. No Brasil, embora na bula (regulada pela Anvisa) não conste esta indicação, a medicação tem sido utilizada em alguns centros.

2. **Clonidina**

É um fármaco efetivo na cessação tabágica.[1,2,8] É considerada droga de segunda linha devido aos seus efeitos colaterais, que podem ser intensos: hipotensão ortostática, sedação, distúrbios do sono, depressão, boca seca e constipação. A dose recomendada é de 0,1 mg/dia, com aumento gradual até 0,4 mg/dia. O "dia D" deve ser estabelecido dois a três dias após o início da clonidina. Recomenda-se o uso por três a quatro semanas ou até obtenção do controle dos sintomas de abstinência. Sua suspensão deve ser gradual, pois a interrupção abrupta da droga pode causar nervosismo, agitação e elevação rápida da pressão arterial.[1,2,8]

OUTROS TRATAMENTOS:

Antidepressivos: tricíclicos, inibidores da monoamino oxidase (IMAO), inibidores seletivos da recaptação de serotonina: estudos realizados com esses medicamentos não mostraram efetividade na cessação do tabagismo.[1,2,9]

Ansiolíticos e benzodiazepínicos: Poucos estudos avaliaram a efetividade destes fármacos na cessação tabágica. Apenas um estudo demonstrou efetividade da buspirona, entretanto, este achado não foi reproduzido em outros estudos.[1,2,9]

Técnicas aversivas: o acetato de prata, Icobrevin e Methoxsalen poderiam ser usados como técnicas de aversão ao tabagismo, mas há poucos estudos relacionando estas substâncias ao tratamento do tabagismo e os resultados não mostraram benefícios na cessação.[1,2,10-12]

Vacinas: estimulam o sistema imunológico a gerar anticorpos específicos contra a nicotina na circulação sanguínea e, assim, a nicotina não atravessaria a barreira hematoencefálica devido ao seu alto peso molecular.[2] As vacinas que agem contra a nicotina estão em estudo e parecem ser bem toleradas e seguras.

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DO TABAGISMO EM POPULAÇÕES ESPECIAIS

Doenças cardiovasculares crônicas: o tabagismo é importante fator de risco para doenças cardiovasculares, tais como insuficiência coronariana, arritmias e acidente

vascular encefálico. Para estes pacientes, as orientações de tratamento medicamentoso não se alteram.[1,2] Efeitos tóxicos da nicotina no sistema cardiovascular, tais como aumento do trabalho miocárdico, vasoconstrição coronária, aumento do débito cardíaco, são temidos pelos médicos neste grupo de pacientes. As evidências apontam para o fato de que, mesmo na doença aguda, os efeitos tóxicos da TRN seriam menores do que aqueles provocados pela continuidade do tabagismo.[13] Estudos sobre a segurança da TRN em pacientes com eventos agudos são virtualmente inexistentes; por outro lado, diversos trabalhos mostram segurança quando utilizada por pacientes com doença crônica estável.[14-16] As principais diretrizes ainda recomendam o uso de TRN somente após duas semanas da eventual ocorrência de infarto agudo do miocárdio, angina instável ou acidente vascular encefálico. Deve-se ressaltar que no momento existem outros fármacos que podem ser utilizados com segurança na fase aguda das doenças cardiovasculares.

Gestantes: a exposição do feto à nicotina pode induzir a maturação inadequada dos sistemas neurológico e pulmonar e está associada com baixo peso ao nascer, retardo do crescimento intra-uterino, parto prematuro, rotura prematura de membranas, complicações durante o parto, além de aumentar o risco de morte súbita infantil.[3] As gestantes tabagistas estão expostas não somente à nicotina, mas também a mais de 4000 substâncias tóxicas presentes nos cigarros. A cessação é imperativa e o tratamento recomendado é a abordagem comportamental isolada. Se houver necessidade de medicamentos, devem ser escolhidas formas de liberação rápida de nicotina, tais como pastilhas ou gomas. Dados da literatura em relação à eficácia e a segurança do uso de TRN durante a gravidez ainda são inconclusivos e por isso, os riscos-benefícios deste tratamento devem ser avaliados pelos médicos. A eficácia e segurança dos outros fármacos para tratamento da cessação tabágica não foram testadas durante a gravidez.[1,2]

Transtornos psiquiátricos: a prevalência de transtornos psiquiátricos é maior na população tabagista. Além disso, o tabagismo é comumente associado à história de depressão, esquizofrenia e transtornos bipolares.[1] Estes pacientes podem apresentar maior dependência nicotínica e menor taxa de tentativas de abandono; por outro lado, apresentam a mesma motivação para cessar o tabagismo em comparação à população de tabagistas em geral. Os estudos mostram comportamento heterogêneo em relação à possibilidade de piorar ou exacerbar os sintomas da doença de base entre aqueles com história prévia de recorrência da mesma[1,17]; por este motivo, a doença de base deve sempre ser tratada. O tabagismo é também fortemente associado à dependência de outras drogas como álcool, cocaína e maconha. A abordagem da cessação tabágica juntamente com outras dependências aumenta a chance de abstinência de outras drogas. O tratamento medicamentoso não é diferente daquele instituído nos pacientes sem comorbidades psiquiátricas. Deve-se atentar para as precauções do uso da vareniclina nestes pacientes.

Idosos: os idosos apresentam maior dificuldade para realizar mudanças comportamentais e por isso o aconselhamento intensivo é de fundamental importância. As indicações do tratamento medicamentoso não se alteram, mas os médicos devem estar atentos às comorbidades e ao uso de outros fármacos que possam apresentar riscos ou interações com uso concomitante de determinada medicação anti-tabágica.[2]

Crianças e adolescentes: dois pontos merecem destaque quando se discute o tabagismo neste grupo de pacientes: o tabagismo ativo e o passivo decorrente da ação dos pais. Os pediatras devem ter em mente que abordar a questão a cada consulta pode reforçar a motivação paterna para a cessação. Quanto ao tabagismo ativo, a terapia comportamental é o tratamento de escolha; não há estudos que comprovem eficácia e segurança das medicações anti-tabágicas neste grupo.[2]

Pacientes internados: durante a internação os pacientes, percebem a fragilidade da sua saúde e os malefícios do cigarro. Por isso, estão mais receptíveis às orientações anti-fumo.[1, 2,18] Os hospitais são ambientes livres de tabaco, o que gera um período de abstinência. Por esses dois motivos, a internação se constitui em uma grande oportunidade para abordagem dos pacientes tabagistas. Metanálise realizada mostrou que intervenção intra-hospitalar de 15 ou mais minutos, associada a tratamento ambulatorial após a alta com duração maior de um mês, aumenta a taxa de cessação (OR 1,65; CI95% 1,44-1,90).[19] Assim, o tratamento de cessação deve ser iniciado já na internação, com abordagem comportamental e medicamentosa, se necessária.

CONCLUSÃO

O tratamento da dependência nicotínica inclui, além de intervenções motivacionais, o uso de medicações específicas para o controle dos sintomas de abstinência. A associação destes aumenta as taxas de cessação. A escolha do medicamento deve ser criteriosa, considerando-se as condições clínicas dos pacientes, suas comorbidades e uso de outras medicações, bem como os potenciais eventos adversos dos fármacos anti-tabágicos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fiore MC, Jaén CR, Baker TB, Bailey WC, Benowitz NL, Curry SJ, et al. Treating tobacco use and dependence:2008 update. Clinical Practice Guideline Rockville, MD:US Department of Health and Human Services. 2008;Public Health Service.
2. Reichert J, de Araújo AJ, Gonçalves CM, Godoy I, Chatkin JM, Sales MP, et al. Smoking cessation guidelines. J Bras Pneumol. 2008 Oct;34(10):845-80.
3. Viegas CAA. Tabagismo: do diagnóstico à Saúde Pública. Conselho Federal de Medicina, Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. 2007;São Paulo:Atheneu.
4. Bader P, McDonald P, Selby P. An algorithm for tailoring pharmacotherapy for smoking cessation: results from a

Delphi panel of international experts. Tob Control. 2009 Feb;18(1):34-42.
5. Tonstad S, Tonnesen P, Hajek P, Williams KE, Billing CB, Reeves KR et al. Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation: a randomized controlled trial. JAMA 2006; 296(1):64-71.
6. Ebbert JO, Burke MV, Hays JT, Hurt RD. Combination treatment with varenicline and nicotine replacement therapy. Nicotine Tob Res. 2009 May; 11(5):572-6.
7. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation (Cochrane Review). Cochrane Database Syst Rev. 2007(4):CD000031.
8. Gourlay SG, Stead LF, Benowitz NL. Clonidine for smoking cessation (Cochrane Review). Cochrane Database Syst Rev. 2004(3):CD000058.
9. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Anxiolytics for smoking cessation (Cochrane Review). Cochrane Database Syst Rev. 2007(4):Update Software.
10. Lancaster T, Stead LF. Silver acetate for smoking cessation (Cochrane Review). Cochrane Database Syst Rev. 2005(2):Update Software.
11. Stead LF, Lancaster T. Nicobrevin for smoking cessation (Cochrane Review). Cochrane Database Syst Rev. 2006(2):CD005990.
12. Hajek P, Stead LF. Aversive smoking for smoking cessation (Cochrane Review). Cochrane Database Syst Rev. 2004(3):CD000546.
13. Erhardt L. Cigarette smoking: an undertreated risk factor for cardiovascular disease. Atherosclerosis 2009, 205: 23-32
14. Joseph AM, Fu SS. Smoking cessation for patients with cardiovascular disease: what is the best approach? Am J Cardiovasc Drugs. 2003;3(5):339-49.
15. May FC, Stocks N, Barton C. Identification of barriers that impede the implementation of nicotine replacement therapy in acute cardiac care setting. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2008, 15:646–50
16. Benowitz NL, Gourlay SG. Cardiovascular toxicity of nicotine: implications for nicotine replacement therapy. JACC 1997; 29(7): 1422-31
17. Morrell HE, Cohen LM. Cigarette smoking, anxiety, and depression. J Psychopathol Behav Assess. 2006;28(4):283-97.
18. 18.Rigotti NA, Munafo MR, Stead LF. Interventions for smoking cessation in hospitalized patients. Cochrane Database Syst Rev. 2007;(3):CD001837.

Suzana Erico Tanni
suzanapneumo@hotmail.com

Tratamento para cessação do tabagismo - Abordagem não-farmacológica

Autor: Sérgio R. Santos[1]

Serviço: PrevFumo - Universidade Federal de São Paulo

[1]Médico Pneumologista, Doutor em Ciências da Saúde, Coordenador do PrevFumo e Coordenador da Comissão de Tabagismo da Sociedade Paulista de Pneumologia e Tisiologia

INTRODUÇÃO

O tabagismo, como doença crônica biopsicossocial que é, não pode ter seu tratamento negligenciado, superficialmente conduzido ou reduzido apenas à decisão prescritora medicamentosa. Seu tratamento envolve aspectos relacionados à completa avaliação e condução clínicas dos fumantes que ultrapassam a abordagem médica convencional. Conhecer a motivação, as experiências anteriores para deixar de fumar, o vínculo com o comportamento tabagístico, as expectativas que cercam os primeiros dias de tratamento, a atitude frente ao comportamento atual (e à mudança que o deixar de fumar implica na mesma), o grau de apoio social e a percepção de auto-eficácia são alguns dos aspectos necessários ao planejamento inicial a ser proposto pelo médico. Portanto, inicialmente, mais que diagnosticar o tabagismo, é preciso estadiar a doença, para que a condução clínica seja adequada ao resultado desta avaliação. Para diferentes fumantes, tratamentos diferenciados, como se faz em diversas situações clínicas. A partir deste pressuposto, compreende-se que a abordagem durante todo o seguimento deva ser customizada para que melhores resultados finais sejam atingidos. Este artigo visa levantar resumidamente os principais aspectos da condução não-farmacológica do tratamento do tabagismo, da avaliação inicial à prevenção das recaídas.

AVALIAÇÃO DA MOTIVAÇÃO PARA MUDAR COMPORTAMENTOS

A motivação pode ser definida como a probabilidade de que uma pessoa inicie, continue e adote uma estratégia de mudança de comportamento específica. É, portanto, um estado de prontidão ou avidez para a modiûcação de comportamentos. Sem a motivação torna-se impraticável a aplicação de estratégias cognitivas para mudanças comportamentais, essenciais ao sucesso do tratamento do tabagismo.[1,2]

O Modelo Transteórico Comportamental, desenvolvido por Prochaska e DiClemente, surgiu após análise profunda de 18 teorias psicológicas do comportamento.[3] Busca compreender como e por que as pessoas mudam, tanto por si mesmas, quanto com o auxílio de um profissional. Os estágios da mudança, previstos neste modelo, estão descritos a seguir:

• Pré-contemplação ou pré-ponderação: não se considera a possibilidade de mudança, pois, em geral, não existiu ainda o reconhecimento do problema, no caso, o tabagismo. É desnecessário dizer que os pré-contemplativos raramente se apresentam para tratamento. Eles podem vir sob coerção, o que não favorece em nada a abordagem terapêutica.[3,4]

• Contemplação ou ponderação: estágio caracterizado pela ambivalência, uma vez que alguma consciência do problema tenha sido adquirida. O ponderador tanto considera a mudança quanto a rejeita. Se deixado livre para falar sobre sua área-problema (tabagismo) sem interferências, o ponderador provavelmente dividirá seu discurso entre os motivos de preocupação e justificativas para a despreocupação. Neste estágio as estratégias da entrevista motivacional são particularmente úteis, assunto a ser debatido em outro setor deste artigo.[3,4]

• Determinação ou preparação para a ação: é uma janela de oportunidade, que se abre, em geral, por determinado período de tempo, quando a balança da decisão inclina-se a favor da mudança. Se durante este tempo a pessoa entra em ação (próximo estágio do modelo), o processo de mudança continua; caso contrário, existe um retorno à fase de contemplação.[3,4]

• Ação: nesse estágio o paciente engaja-se em ações específicas para chegar à mudança e, na maioria das vezes, está pronto para incorporar habilidades que o levem ao novo comportamento.[3,4]

• Manutenção: durante este estágio o desafio é manter a mudança obtida pela ação anterior e evitar a recaída. A manutenção da mudança pode exigir um conjunto de habilidades e estratégias diferentes das que foram primeiramente necessárias para a obtenção da mudança. Nesta fase está prevista a possibilidade de finalização do processo, onde há saída permanente do comportamento indesejado; outra possibilidade é a recaída, evento possível no processo de mudança de qualquer padrão comportamental de longa duração, onde o paciente retoma a rotina de consumo tabagístico.[3,4]

INTERVENÇÕES COMPORTAMENTAIS

Não há como iniciar o tratamento se não houver motivação para a mudança. É uma condição imprescindível para iniciar o tratamento e sua ausência praticamente elimina as expectativas de abstinência. Desta forma, ao discriminar estágios diferentes de disposição para a mudança, Prochaska e DiClemente partiram do pressuposto que o profissional utilize diferentes abordagens com o paciente, dependendo do estágio diagnosticado.[2,4]

Intervenções motivacionais ou comportamentais são orientações transmitidas pelo profissional de saúde ao paciente com o objetivo de modificar comportamentos relacionados à saúde. São muito comumente utilizadas no tratamento do tabagismo. Para sua aplicação torna-se importantíssima a construção de vínculo entre o profissional (e sua equipe) com o paciente, para reduzir as inseguranças já mencionadas. Portanto, um dos primeiros aspectos importantes à motivação é a postura do profissional, sendo valorizados aspectos como afetuosidade, autenticidade, respeito e empatia.[5-7]

A Entrevista Motivacional (EM) é uma técnica de abordagem focada na promoção de avanços nos estágios de motivação, no caso, rumo à cessação do tabagismo.[8] Entre as ações propostas estão:

• Oferecer orientação: é um dos elementos que estimula a mudança; orientação oportuna e moderada ajuda o fumante a se posicionar melhor.

• Remover barreiras: algumas barreiras práticas e especíûcas, como locomoção ao lugar do tratamento, cuidados com ûlhos e timidez podem interferir no sucesso do tratamento; a tarefa do profissional é ajudar o paciente a estudar medidas viáveis para superar as barreiras.

• Proporcionar escolhas: poucas pessoas gostam que lhes digam o que fazer, ou que sejam forçadas a tomar atitudes; a motivação do paciente pode melhorar se ele reconhecer a liberdade de escolha em relação aos objetivos do tratamento.

• Diminuir o aspecto desejável do comportamento: fortalecer forças facilitadoras da mudança e enfraquecer as inibidoras.

• Praticar a empatia: a postura de acolhimento demonstra compreensão e promove ajuda efetiva ao paciente.

• Proporcionar *feedback*: o conhecimento claro sobre sua situação atual (auto-diagnóstico) é elemento essencial para a motivação.

• Estabelecer objetivos: ajudar as pessoas a estabelecer metas deûnidas, desde que alcançáveis e realistas, auxiliando no processo de mudança.

• Ajudar ativamente: o profissional, ativa e afirmativamente interessado, pode exercer grande influência sobre a tomada de decisão.

Com a técnica da EM pretende-se atingir objetivos específicos, como compreender melhor o conflito causado pela dependência e o desejo de livrar-se dela, alcançar devoluções empáticas e objetivas sobre os temas abordados em consulta e reduzir as incertezas e o estresse advindos da decisão da mudança ou das recaídas.[9-11]

Estas técnicas comportamentais são essenciais em todos os casos, devendo ser aplicadas indistintamente durante o tratamento, tanto em grupo como individualmente.[3,12,13] Recomenda-se que os encontros do tratamento sejam semanais no primeiro mês, quinzenais até completar três meses e mensais até completar um ano de tratamento, para garantir acolhimento, apoio, disponibilidade e acesso discursivo nos devidos momentos em que se fizerem necessários durante o processo de mudança.[14]

Como um dos fundamentos do processo é a transmissão de informações e sua conversão em conhecimento, pode-se utilizar também de expediente não-presencial para reforçar estas informações, como material de apoio preparado e fornecido aos pacientes para reforçar as orientações e cartazes nas salas de espera e recepções de consultórios e hospitais.[15]

Como já comentado, a abordagem a ser aplicada depende do diagnóstico motivacional. Segundo a modelo do "padrão Ø do comportamento", há preditores da transição de uma fase motivacional para outra, sendo três os elementos determinantes da mudança: a atitude positiva frente aos benefícios de uma possível mudança comportamental, a interação favorável com aspectos da influência social (como disposição em respeitar normas e regras sociais que restringem o comportamento) e a percepção de auto-eficácia suficiente. Estes aspectos, assim ordenados, devem ser trabalhados para favorecer a evolução da pré-contemplação à preparação, passando pela fase de contemplação, caracterizando a desejada evolução favorável neste processo. O estudo deste modelo também comprovou que a incapacidade de perceber benefícios na mudança proposta pode ser preditora da evolução desfavorável entre as fases da motivação, ou até mesmo a fixação na fase pré-contemplativa.[16]

Portanto, fumantes pré-contemplativos devem ser estimulados a pensar em parar de fumar, informando-os sobre os malefícios, mas, principalmente, sobre os benefícios de parar e a conseqüente redução dos riscos à saúde dos que convivem com ele.

Fumantes em fase de contemplação devem ser encorajados a marcar uma data breve para parar, elaborando estratégias para vencer os estimulantes da manutenção do comportamento. Nesta fase a ambivalência é marcante, devendo-se fortalecer as forças facilitadoras e enfraquecer as inibidoras da mudança.

Na fase de ação deve-se definir a data de parada ("dia D"). Um plano de ação deve ser desenhado com o paciente, avaliando os motivos que o levam a fumar e traçando estratégias para que ele resista ao desejo e aprenda a viver sem o cigarro. A partir da data escolhida, o fumante deve se afastar de tudo que lembre o cigarro (não portar cigarros, cinzeiros ou isqueiros, não consumir café e álcool, por exemplo). Este processo de separação é chamada de "ritual ou rito de passagem". É essencial para a construção de um novo indivíduo, satisfeito com a consolidação da mudança comportamental proposta. Auxiliam nesta fase a utilização de substitutos da gratificação oral, outrora obtida pelo ato de

fumar, como beber líquidos (em pequenas quantidades e várias vezes ao dia), chupar gelo e mascar algo (balas e chicletes dietéticos, cristais de gengibre, canela, etc). A ocupação do manuseio também pode ser muito útil, como, por exemplo, escrever, digitar, costurar, pintar etc.

Já na fase de manutenção deve-se moni-torar progressos e dificuldades enfrentados no dia-a-dia, por meio de consultas, contatos telefônicos, envio de SMS ("torpedos") ou e-mails para prevenção da recaída. Estas três últimas estratégias descritas, chamadas "não-presenciais" ou "remotas", reconhecidamente amplificam sucesso da abordagem presencial, são melhores que a ausência de tratamento estruturado, reduzem abandono de tratamento e aumentam satisfação do paciente (o que pode fortalecer vínculo com profissional de saúde).

O paciente precisa se conscientizar de que o tabagismo é uma doença crônica e que não deve acender um cigarro ou dar uma tragada, pois poderá voltar a fumar (conversão de lapsos em recaída). Quanto mais rapidamente houver mapeamento das situações de risco de fumar e estratégias forem traçadas para enfrentar essas situações (treinamento de habilidades), melhor. Se, por acaso, a recaída acontecer, ela deverá ser aceita pelo profissional sem críticas, mantendo a atmosfera de confiança e apoio já demonstrada anteriormente. Reavaliar disposição em nova tentativa imediata e fortalecer propósito são fundamentais neste momento.[1]

A abordagem intensiva, rotineiramente realizada em centros de referência, mas que pode ser conduzida em qualquer *setting* profissional, implica em contato pessoal reiterado, sendo a melhor oportunidade para trabalhar essas estratégias, garantindo melhores resultados no tratamento.[3,15,17] Este melhor desempenho decorre da já comprovada relação dose-resposta entre a intensidade da intervenção psicossocial e o sucesso no longo-prazo do tratamento.[14,18,19]

O apoio social deve ser buscado e reforçado durante todo o tratamento e pode ser provido por amigos, familiares, colegas de trabalho e pelos próprios profissionais de saúde que cercam o cuidado durante o tratamento do tabagismo, além de receber reforço de estratégias ambientais, como a restrição do comportamento em ambientes fechados de uso coletivo (no trabalho, áreas de lazer e no próprio domicílio). Consiste em reforçar as motiva-ções para parar, fortalecer as vantagens da cessação, aumentar a auto-eficácia, combater crenças e racionalizações em torno do consumo, prevenir problemas residuais da cessação (aumento ponderal, irritabilidade, humor negativo) e apoiar o fumante a resolver a ambivalência se a motivação declinar.[1]

Estas estratégias para apoiar a mudança comportamental podem, e devem, ser realizadas por qualquer integrante da equipe transdisciplinar de saúde que tenha sido adequadamente treinado para a abordagem do paciente fumante.[1] Embora possuam alto impacto, não são mais ou menos importantes que a intervenção breve aplicada pelos mesmos profissionais em oportunidades de curta exposição, como 3 a 10 minutos, que podem atingir grandes massas populacionais, enquanto a primeira está limitada aos fumantes que já estão em tratamento.

CONCLUSÃO

O tratamento não-farmacológico do tabagismo é ação essencial ao sucesso sustentável da abstinência, substrato necessário à finalização do processo de mudança comportamental. Porém, por envolver sutilezas do comportamento tabagístico esculpido durante anos de adaptação, precisa ser desenvolvido conforme cada caso. Necessita de avaliação prévia pormenorizada e dedicada, para que possam ser abordados todos os fatores favoráveis e desfavoráveis ao processo. Parar de fumar é muito mais que largar cigarros. É uma reconstrução da identidade do fumante, muitas vezes caracterizada por forças ambivalentes e ansiedade.

Além disto, esta etapa do tratamento também se presta à detecção e correção de riscos não abordados durante o tratamento medicamentoso, colaborando para a obtenção de melhores taxas de sucesso. É, portanto, imprescindível que todos os profissionais da saúde a dominem e a pratiquem à exaustão, aprimorando sua capacidade perceptiva e de interação com os desafios inerentes à abordagem da proposta de mudança e à sua implementação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Reichert J, Araújo AJ, Gonçalves CMC, Godoy I, Chatkin JM, Sales MPU et al. J Bras Pneumol. 2008;34(10):845-880.
2. Miller W, Rollnick S, editors. Entrevista Motivacional – Preparando as pessoas para a mudança de comportamentos aditivos. Porto Alegre: Artmed; 2001. pp. 30-42.
3. DiClemente CC, Prochaska JO. Self-change and therapy change of smoking behavior: a comparison of processes of change in cessation and maintenance. Addict Behav. 1982;7(2):133-42.
4. Santos SR, Zavattieri A, Moysés J, Oliveira JCA, Jardim JR. Cessação do tabagismo. Em: Valle JR, Prado FC, Ramos J, editores. Atualização Terapêutica 2007. São Paulo: Artes Médicas; 2007.
5. Miller WR, Taylor CA. Relative effectiveness of bibliotherapy, individual and group self-control training in the treatment of problem drinkers. Addict Behav. 1980;5(1):13-24.
6. Miller WR, Benefield RG, Tonigan JS. Enhancing motivation for change in problem drinking: a controlled comparison of two therapist styles. J Consult Clin Psychol. 1993;61(3):455-61.
7. Najavits LM, Weiss RD. Variations in therapist effectiveness in the treatment of patients with substance use disorders: an empirical review. Addiction. 1994;89(6):679-88.
8. Fuentes-Pila JM, Calatayud P, López E, Castañeda B. La entrevista motivacional: llave del proceso de cambio en la dependencia nicotín-tabáquica. Transtornos Adictivos. 2005;7(3):153-65.
9. Cibanal Juan L., Arce Saìnchez M, Carballal Balsa MC. Teìcnicas de comunicacioìn y relacioìn de ayuda en ciencias de la salud. Madrid: Elsevier, 2003.
10. Bandura A. Self-efficacy: the exercise of control. New York:

W.H. Freeman, 1997.
11. Bandura A. Social foundations of thought and action: a social cognitive theory. Prentice-Hall series in social learning theory. Englewood Cliffs: Prentice-Hall, 1986.
12. Sardinha A, Oliva AD, D´Augustin J, Ribeiro F, Falcone EM. O. Intervenção Cognitivo-Comportamental com grupos para o abandono do cigarro. Rev Bras Ter Cogn. 2005;1(1):83-90.
13. Brasil. Ministeìrio da Sauìde. Ajudando seu paciente a deixar de fumar. Rio de Janeiro: INCA, 1997.
14. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Abordagem e Tratamento do Fumante - Consenso 2001. Rio de Janeiro: MS/INCA.
15. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Deixando de fumar sem mistérios: Manual do Participante. Rio de Janeiro: MS/INCA; 2004.
16. Hoving EF, Mudde NA, de Vries H. Smoking and the Ø pattern; predictors of transitions through the stages of change. Health Education Research. 2006;21(3):305-14.
17. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer .Coordenação Nacional de Controle do tabagismo e Prevenção Primária do Câncer. Deixando de Fumar sem Mistérios. Manual do Coordenador. Rio de Janeiro: MS/INCA, 2005.
18. Knapp P, Bertolote JM, organizers. Prevenção da Recaída – um manual para pessoas com problemas pelo uso do álcool e de drogas. Porto Alegre: Artes Médicas; 1994.
19. Marlatt GA, Gordon JR. Prevenção da Recaída: Estratégias e Manutenção no Tratamento de Comportamentos Adictivos. Porto Alegre: Artes Médicas; 1993.

Sérgio R. Santos
sergioricardosantos@uol.com.br.

Sub-Comissões

Asma
Elcio dos Santos Oliveira Vianna

Câncer
José Rodrigues Pereira

Circulação
Hugo Hyung Bok Yoo

Distúrbios Respiratórios do Sono
Pedro Rodrigues Genta

Doenças Intersticiais
Bruno Guedes Baldi

DPOC
Ilma Aparecida Paschoal

Epidemiologia
Valdelis Novis Okamoto

Infecções Respiratórias e Micoses
Mauro Gomes

Doenças Ambientais e Ocupacionais
Ericson Bagatin

Tabagismo
Sérgio Ricardo R. de Almeida Santos

Terapia Intensiva
Alexandre Marini Isola

Tuberculose
Luciene Franza Degering

Função Pulmonar
Silvia Carla Souza Rodrigues

Imagem
Gustavo de Souza Portes Meirelles

Doença Pulmonar Avançada
Ricardo Henrique de Oliveira Braga Teixeira

Tabagismo e a mulher

Autora: Maria Vera Cruz de Oliveira[1]

Serviço: DAR/Hospital do Servidor Público Estadual

[1]Coordenadora do Ambulatório de Tabagismo

EPIDEMIOLOGIA

A disseminação do tabagismo entre as mulheres ocorreu de forma mais acentuada na segunda metade do século XX. A conseqüência deste fato foi o aumento dos casos de doenças tabaco-relacionadas entre as mulheres nos últimos anos.

A prevalência do tabagismo entre as mulheres no mundo está em torno de 12%, e enquanto entre os homens há uma tendência à queda do número de fumantes, o mesmo não ocorre entre as mulheres, e estima-se que em 2025 a prevalência chegue a 20%.[1]

No Brasil o Inquérito Domiciliar sobre Comportamentos de Risco e Morbidade Referida de Doenças e Agravos Não-transmissíveis[2], realizado em 2002/03, entre residentes de 15 capitais brasileiras e Distrito Federal, mostrou a prevalência de tabagismo sempre maior entre os homens que entre as mulheres. Ocorreu diferença de prevalência entre as mulheres nas diferentes cidades, sendo que esta foi maior nas cidades das regiões Sudeste e Sul, aonde se aproximou da prevalência masculina, seguindo a tendência observada em outros países desenvolvidos.

Segundo dados recentes da OMS[1], o fator diferencial de gênero (razão entre a prevalência de homens e mulheres fumantes, foi de 11 na região Sudoeste da Ásia;[7,2-8,8] no Mediterrâneo Oriental, Pacífico Ocidental e África e menor que 2 na Europa e nas Américas.

DOENÇAS RELACIONADAS AO TABAGISMO

A maioria das doenças tabaco relacionadas são comuns aos dois sexos, e em vários países o câncer de pulmão já é a principal causa de mortalidade feminina por neoplasia. A DPOC (Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica) no sexo feminino é mais precoce, mais grave e com taxas de mortalidade mais elevadas.

A mulher apresenta alterações específicas devido à interação nicotina-hormônios femininos, como as repercussões sobre a fertilidade e o metabolismo ósseo.

O tabagismo interfere na função ovariana causando o hipoestrogenismo, e consequente antecipação da menopausa e aumento do risco de osteoporose, além de aumento do risco de eventos cardio vasculares.[3] São descritas alterações do muco cervical em mulheres tabagistas causando com mais frequência doença pélvica inflamatória, infertilidade por fator tubário e gravidez ectópica.[4]

Existe sinergismo entre o tabagismo e o uso de anticoncepcionais orais, aumentando o risco de infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral.[5] Em decorrência disto é recomendado não prescrever anticoncepcionais combinados orais ou injetáveis para mulheres tabagistas com mais de 35 anos.

O câncer de mama é o mais prevalente entre as mulheres, e há controvérsias sobre a sua associação com o tabagismo. Em 2002 foi publicada metanálise que avaliou 53 estudos e descartou esta relação.[6]

O câncer de colo de útero é o segundo mais frequente entre as mulheres e tem associação com a infecção pelo papilomavírus humano (HPV) e o tabagismo. Também está comprovada a maior prevalência do HPV entre fumantes.[7]

As complicações associadas ao tabagismo na gestação são: baixo peso do feto no nascimento, parto prematuro, aumento da taxa de mortalidade fetal e de abortamentos.[8]

A exposição à fumaça ambiental do tabaco causa mais frequentemente danos entre as mulheres do que entre os homens, sendo descritos casos de DPOC[9], cardiopatias e câncer de pulmão. A mortalidade por câncer de pulmão é maior entre as mulheres do que entre os homens não fumantes.

PARTICULARIDADES EM RELAÇÃO AO TRATAMENTO

Embora as mulheres procurem mais ajuda para parar de fumar, elas apresentam menor motivação e maior dificuldade em cessar o tabagismo que os homens, e as razões são biológicas, psicológicas e sociais. A metabolização da nicotina entre as mulheres é mais lenta[10] e há maior atividade do gene CYP2A6. A dependência pode ser reforçada pelo contexto sensorial e social do tabagismo. Também ocorrem com maior freqüência na mulher distúrbios do humor como depressão e ansiedade, além do temor de aumentar o peso. O Lung Health Study que acompanhou ex tabagistas por 11 anos, demonstrou que as mulheres ganham mais peso ao parar de fumar que os homens.[11]

As mulheres que continuam a fumar após várias tentativas para abandonar o cigarro costumam ter escolaridade mais baixa, maior grau de dependência, contam com menos apoio social e tem menos confiança na capacidade de resistir ao desejo de fumar.[12]

A gestação é um período em que as mulheres podem estar motivadas a parar de fumar devido à preocupação com o bem estar do filho, e deve ser sempre feito o aconselhamento pelos profissionais de saúde envolvidos no pré-natal. Não é recomendada nenhuma terapêutica medicamentosa para a gestante tabagista. As taxas de recaída após o parto ultrapassam 50% e portanto deve ser dada especial atenção na sua prevenção.[13]

A iniciação e a manutenção do tabagismo são regulados por fatores genéticos e ambientais, sendo que nos tabagistas pesados a genética é mais importante. Entre as mulheres os fatores ambientais parecem ter menos importância que os genéticos.

Como o humor negativo é um importante fator de recaída em mulheres, o uso de antidepressivos para cessação tabágica pode ser mais eficaz em mulheres do que em homens. Recente metánalise veiculada pela Cochrane não mostrou diferença na eficácia do tratamento de reposição com nicotina transdérmica entre homens e mulheres.[14] A taxa menor de interrupção do tabagismo com o uso da bupropiona entre as mulheres está documentada em vários estudos.[15]

O sucesso no tratamento para interrupção do tabagismo entre as mulheres exige uma atenção especial a estas particularidades acima citadas, devendo incluir sempre a avaliação de depressão, orientação dietética e tratamento não medicamentoso e medicamentoso específicos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Samet JM and Yoon SY. Women and the tobacco epidemic: challenges for the 21st Century. WHO 2001. Disponível em http://www.who.int/resources/publication
2. Instituto Nacional do Câncer; Ministério da Saúde. Disponível em http://www.inca.gov.br
3. Baron JA et al. The antiestrogenic effect of cigarette smoking in women. Am J Obst Gyn 1990;162(2):502-14.
4. Borges ZB e Nagata L. Tabagismo e a mulher, in Tabagismo do Diagnóstico à Saúde Pública / coordenador Carlos Alberto de Assis Viegas – Atheneu 2007.
5. Anticoncepção: manual de orientação. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Editores: José M. Aldrighi, Carlos Alberto Petta. São Paulo, 2004.
6. Hamajima N et al. Alcohol, tobacco and breast cancer-collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies. Br J Cancer 2002;87(11):1234-45.
7. Women and Smoking: a Report f the Surgeon General. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, 2001. Disponível em: http://www.cdc.gov/tobacco/sgr/sgr_forwomwn/index.htm
8. Cnattingius S. The epidemiology of smoking during pregnancy: Smoking prevalence, maternal characteristics, and pregnancy outcomes. Nicotine Tob Res 2004;6(2):125-40.
9. Wu CF et al. Second-hand smoke and chronic bronchitis in Taiwanese women:ba health-care based study. BMC Public Health 2010;10(1):44-49.
10. Reichert J et al. Diretrizes para cessação do tabagismo – 2008. J Bras Pneumol 2008;34(10):845-880.
11. O'Hara Peggy et al. Early and late weight gain following smoking cessation in the Lung Health Study. A J Epedemiol 1998;148(9):821-30.
12. Janá M et al. Epidemiologia del tabaquismo femenino. Fatores determinantes de la iniciación y del mantenimiento. Prev Tab 2001;3:147-154.
13. Fang WL et al. Smoking cessation in pregnancy: a review of postpartum relapse prevention strategies. J Am Board Fam Pract. 2004;17(4):264-75.
14. Munafo M et al. Are there sex differences in transdermal nicotine replacement therapy patch efficacy: a meta-analysis. Nicotine and Tobacco Research 2004;6(5):769-776.
15. Scharf D et al. Are there gender differences in smoking cessation, with and without bupropion: pooled-and meta-analyses of clinical trials of Bupropion SR. Addiction 2004;99(11):1462-69.

Maria Vera Cruz de Oliveira
maria_vera@uol.com.br

Marijuana e sua correlação com câncer de pulmão

Autora: Gisele Nunes Yonezawa[1]

Serviço: UNICAMP e PUC Campinas

[1]Médica assistente da Disciplina de Pneumologia, professora da Disciplina de Pneumologia e mestre em Imunologia

INTRODUÇÃO

A marijuana é a droga ilícita mais usada em vários países. Nos EUA, 40% dos americanos com mais de 12 anos já experimentaram esta substância pelo menos uma vez, e seu consumo tem aumentado significativamente: de 2,2 milhões em 1991-1992 para 3 milhões em 2001-2002. Além disso, seu uso medicinal também se tornou mais comum.[1]

No Brasil, seu uso também é freqüente e tem aumentado nos últimos anos. Em levantamento recente, Silva e colaboradores[2] identificaram uma prevalência de 12% de usuários de marijuana entre alunos do ensino médio de São José do Rio Preto. Galduróz e colaboradores[3] relataram que 6,9% dos participantes de inquérito realizado nas 107 maiores cidades do país usaram maconha pelo menos uma vez na vida, e Soldera e colaboradores[4] observaram uma prevalência de uso de marijuana de 4,4 % entre alunos de ensino médio e fundamental em Campinas.

A fumaça da marijuana contém várias substâncias encontradas na fumaça do cigarro de tabaco: nitrosaminas, fenóis, aldeídos, polivinil-cloridros e hidrocarbonos aromáticos como o benzopireno, que têm conhecida ação carcinogênica; além disso, os componentes canabinóides também parecem estar relacionados à carcinogênese.[1]

Alguns estudos experimentais demonstraram que o tetrahidrocanabinol (THC) estimula a proliferação de células malignas inibindo a imunidade antitumoral.[1,5,6]

Por outro lado, já foi demonstrado que alguns derivados canabinóides podem ter ação anti-tumoral.[1,7]

Como o uso desta substância vem aumentando em vários países e há uma ampliação de seu uso medicinal, vários estudos têm sido publicados, tentando correlacionar o uso da marijuana com maior risco para câncer de pulmão.

Neste artigo comentamos sucintamente alguns destes trabalhos.

EFEITOS DA MARIJUANA NO SISTEMA RESPIRATÓRIO

Desde a década de 60, tem se tentado identificar os efeitos da fumaça da marijuana no sistema respiratório. Em uma revisão recente, Tetrault e colaboradores[8] avaliaram 34 trabalhos realizados entre 1966 e 2005 que correlacionavam o uso da marijuana com a função pulmonar e/ou a complicações respiratórias.

Estes autores relataram que após 15 a 60 minutos da inalação da fumaça de marijuana ocorre broncodilatação com aumento da condutância das vias aéreas. Entretanto, com o uso prolongado de marijuana pode haver queda de VEF_1 e diminuição da condutância das vias aéreas. Por outro lado, é possível afirmar que o uso prolongado de marijuana está relacionado a sintomas respiratórios crônicos, como tosse, chiado e expectoração, sugestivos de DPOC. O hábito prolongado de fumar maconha também está associado à rouquidão, faringite, dispnéia e piora dos sintomas de asma.

Outra revisão relaciona o uso da marijuana com inflamação das vias aéreas, obstrução brônquica e enfisema.[9]

MARIJUANA E CÂNCER DE PULMÃO

Em revisão realizada por Mehra e colaboradores[1] 19 estudos que correlacionavam uso de marijuana e câncer de pulmão foram analisados.

Quatro estudos experimentais demonstraram maior deposição de *tar* nos pulmões de fumantes de maconha do que nos fumantes de tabaco. O *tar* é um composto particulado presente na fumaça de cigarros de maconha e tabaco, aonde se encontram vários carcinógenos. Este fenômeno pode ser explicado por alguns fatos: o usuário de marijuana traga a fumaça mais profundamente do que ao utilizar cigarros de tabaco, o cigarro de maconha normalmente é maior que o de tabaco e não tem filtro.

Cinco estudos (4 caso-controle e 1 coorte) analisaram alterações anátomo-patológicas desencadeadas pela inalação de fumaça da marijuana em indivíduos não expostos ao tabaco, sendo observado:

- maior número de células metaplásicas, macrófagos pigmentados e células colunares no escarro;
- macrófagos alveolares com menor habilidade para eliminar células tumorais e com maior número de alterações no DNA;
- níveis elevados de glutation no lavado bronco alveolar, devido maior estresse oxidativo;
- uma relação dose dependente entre THC e produção de substâncias reativas de oxigênio

Seis estudos (4 coortes e 2 séries de casos) reportaram, nos expostos à fumaça da marijuana :

- hiperplasia de células escamosas e de globet;
- espessamento da membrana basal;
- metaplasia, desorganização celular e aumento de mitoses;
- maior expressão de Ki-67 (marcador de proliferação celular) e do receptor do fator de crescimento de epiderme.

Todas estas alterações, desencadeadas pela inalação da marijuana, parecem ser aditivas aos efeitos da inalação de fumaça do tabaco, o que foi evidenciado em pelo menos um dos trabalhos.

Outra linha de pesquisa é a avaliação epidemiológica da associação entre consumo de marijuana e risco para câncer de pulmão.

Vários estudos adotaram esta abordagem, mas como há uma grande variação no desenho destes estudos, ainda não é possível uma meta-análise.[1,10] Por isso, Hashibe e colaboradores[10] sugerem a análise combinada ("pooled analisis") dos estudos epidemiológicos envolvendo cannabis e risco para câncer de pulmão, o que possibilitaria uma revisão qualitativa e mais aprofundada das variáveis envolvidas nestes estudos.

Em sua revisão, Hashibe e colaboradores[10] avaliaram seis estudos epidemiológicos (14 caso-controle e 2 coortes) que relacionavam o risco do uso de marijuana na prevalência do câncer. Em um dos estudos de caso-controle desenvolvido numa população hospitalar, observou-se maior risco para câncer de cabeça e pescoço em usuários de marijuana, com uma relação dose-resposta.[11] Entretanto, Rosemblat e colaboradores[12] não evidenciaram nenhuma relação entre câncer de cavidade oral e uso de marijuana, utilizando dados da população comum (doadores de sangue). Esta discrepância de resultados pode ser explicada pelos diferentes modelos aplicados, na população hospitalar a incidência de usuários de marijuana e de presença de câncer foi maior, mas o número de sujeitos envolvidos era menor, por outro lado no estudo de Rosemblat e colaboradores pode ter havido uma subestimativa de usuários de marijuana pois a entrevista era oral e presencial, enquanto no estudo de Zhang e colaboradores[11] o indivíduo preenchia o questionário sozinho.

O estudo de Hsairi e colaboradores[13] no norte da África mostrou um risco 8 vezes maior para câncer de pulmão em fumantes de maconha, do que nos não fumantes, entretanto, na Tunísia, é comum o uso de *kiff* ou *sniff*, que são associações da marijuana com o tabaco, por isso o efeito confundidor da inalação da fumaça do tabaco não pode ser totalmente excluído.

Em sua revisão Mehra e colaboradores[1] analisam quatro trabalhos epidemiológicos (2 caso-controle,1 coorte e 1 série de casos) mas nenhum é conclusivo em relação ao aumento de risco para câncer de pulmão.

Na coorte, após ajuste para uso de tabaco, observou-se que no uso de marijuana, o risco relativo para câncer de pulmão foi de 0,9 (IC 0,5 – 1,7) nos homens, e de 1,1 (IC 0,5 – 2,6) nas mulheres.[14]

Nos estudos de caso-controle não foi encontrado um aumento do risco para câncer de pulmão nos usuários de marijuana (OR 1,93, IC 0,57 – 6,58) mas detectou-se uma maior incidência de casos em sujeitos jovens, com menos de 45 anos, o que pode sugerir um menor tempo de latência para o desenvolvimento do câncer de pulmão nos indivíduos que fumam marijuana.[15,16]

Em sua análise combinada de três estudos caso-controle realizados em Maghreb , Berthiller e colaboradores[17] identificaram um risco relativo 2,4 vezes maior para câncer de pulmão em homens que fumaram marijuana, mesmo após ajuste para as variáveis confundidoras (uso de cigarro de tabaco, exposição ocupacional, idade e país de origem).

Por outro lado, mesmo com o ajuste do uso de cigarro de tabaco ter sido usado nas análises estatísticas, existe um efeito residual do uso de *kiff*, que é comum nestes países, apesar da quantidade de tabaco ser pequena nestes cigarros.

Em outro estudo de caso-controle, Aldington e colaboradores[18] também demonstraram um risco maior (risco relativo de 5,7) para câncer de pulmão em indivíduos que usaram marijuana, após ajuste para fumo de tabaco e outras exposições. Estes autores confirmam ainda a relação dose-resposta, com aumento de 8%, no risco para câncer de pulmão, para cada "trouxa-ano" de maconha inalada.

Este estudo[18] sofreu algumas críticas metodológicas pelo grupo de Sewell (19) : a população era jovem (menor que 55 anos) , a correlação positiva só foi encontrada nos indivíduos com uso maior do que 10 "trouxas-ano", não houve um pareamento ideal entre os indivíduos do caso e do controle para idade, educação e local de origem . Por outro lado, teve um grupo controle selecionado na população geral e cada caso foi pareado com quatro controles, o que pode reduzir as variáveis confundidoras. Embora seus resultados sugiram uma forte associação entre uso de marijuana e câncer de pulmão, não se pode afirmar que seja um trabalho conclusivo. Seu desenho epidemiológico, no entanto, pode ser reproduzido em outras populações, ampliando e esclarecendo no futuro a real participação da inalação da fumaça de marijuana na gênese do câncer de pulmão.

COMENTÁRIOS FINAIS

Agora que não há mais dúvidas da correlação entre o uso de cigarro de tabaco e o câncer de pulmão, e com as medidas públicas pra restringir o seu consumo, a epidemiologia do câncer de pulmão deve sofrer transformações.[20,21]

Em alguns países a prevalência do câncer de pulmão está diminuindo, especialmente nos homens, por outro lado, há uma maior incidência nas mulheres, especialmente nas que não fumam, por isso é importante o esclarecimento de novas etiologias para o desenvolvimento do câncer de pulmão.

Neste contesto, a marijuana, por suas características próximas ao do tabaco, deve ser avaliada na sua relação com

a gênese do câncer de pulmão e até mesmo de outros aparelhos. Há uma crença geral de que o consumo de marijuana é inócuo, o que tem sido reforçado por seu uso medicinal em alguns países. Não há duvida que a cannabis tem efeito anti-hemético e analgésico, e talvez seu uso possa beneficiar pacientes com câncer em estágio terminal, mas seu uso medicinal é por via oral ou parenteral, o que já modifica seu risco para o sistema respiratório.

Reforçamos que já existem evidências biológicas das alterações causadas no epitélio respiratório, pela inalação crônica da fumaça da marijuana, entretanto, pela dificuldade de se padronizar um modelo epidemiológico satisfatório, que avalie a correlação do uso de cigarros de marijuana e o câncer de pulmão, os estudos populacionais ainda não são conclusivos.

Para que no futuro não ocorra um patrulhamento ideológico, que impeça o seu uso medicinal, é importante que os pesquisadores desenvolvam linhas de pesquisa que esclareçam a ação da marijuana no trato respiratório, bem como sua participação no desenvolvimento do câncer de pulmão.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mehra R, Moore BA, Crothers K, Tetrault J, Fiellin DA.The association between marijuana smoking and lung cancer: a systematic review. Arch Intern Med. 2006 Jul 10;166(13):1359-67.
2. Silva, Elissandro de Freitas; Pavani, Rafael Augusto Borges; Moraes, Maria Silvia de; Chiaravalloti Neto, Francisco Prevalência do uso de drogas entre escolares do ensino médio do Município de São José do Rio Preto, São Paulo, Brasil Cad. Saúde Pública 2006 Jun 22(6): 1151-1158
3. Galduróz, José Carlos F.; Noto, Ana Regina; Nappo, Solange A.; Carlini, E.A.Uso de drogas psicotrópicas no Brasil: pesquisa domiciliar envolvendo as 107 maiores cidades do país – 2010 Rev. Latino-Am. Enfermagem 2005 Oct 13(spe): 888-895.
4. Soldera, Meire; Dalgalarrondo, Paulo; Corrêa Filho, Heleno Rodrigues; Silva, Cleide A M Uso de drogas psicotrópicas por estudantes: prevalência e fatores sociais associados Rev. Saúde Pública 2004 Apr 38(2): 277-283.
5. Hart S, Fischer OM, Ullrich A. Cannabinoids induce cancer cell proliferation via tumor necrosis factor alpha-converting enzyme (TACE/ADAM17)-mediated transactivation of the epidermal growth factor receptor. Cancer Res. 2004;64:1943-1950
6. Zhu LX, Sharma S, Stolina M, et al. Delta-9-tetrahydrocannabinol inhibits antitumor immunity by a CB2 receptor-mediated, cytokine-dependent pathway. J Immunol. 2000;165:373-380.
7. Munson AE, Harris LS, Friedman MA, Dewey WL, Carchman RA. Antineoplastic activity of cannabinoids. J Natl Cancer Inst. 1975;55:597-602.
8. Tetrault JM, Crothers K, Moore BA, et al. Effects of marijuana smoking on pulmonary function and respiratory complications: a systematic review. Arch Intern Med 2007;167:221–8.
9. Wolff AJ, O'Donnell AE. Pulmonary effects of illicit drug use. Clin Chest Med. 2004;25: 203-216.
10. Hashibe M, Straif K, Tashkin DP, Morgenstern H, Greenland S, Zhang ZF. Epidemiologic review of marijuana use and cancer risk. Alcohol. 2005 Apr;35(3):265-75.
11. Zhang ZF, Morgenstern H, Spitz MR, Tashkin DP, Yu GP, Hsu TC, Schantz SP. Marijuana use and increased risk of squamous cell carcinoma of the head and neck. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1999 Dec;8(12):1071-8.
12. Rosenblatt KA, Daling JR, Chen C, Sherman KJ, Schwartz SM. Marijuana use and risk of oral squamous cell carcinoma. Cancer Res. 2004 Jun 1;64(11):4049-54.
13. Hsairi M, Achour N, Zouari B, Ben Romdhane H, Achour A, Maalej M, Nacef T. Etiologic factors in primary bronchial carcinoma in Tunisia]Tunis Med. 1993 May;71(5):265-8.
14. Sidney S, Quesenberry CP Jr, Friedman GD, Tekawa IS. Marijuana use and cancer incidence (California, United States). Cancer Causes Control. 1997;8:722-728
15. 15 - Sasco AJ, Merrill RM, Dari I, et al. A case-control study of lung cancer in Casablanca, Morocco. Cancer Causes Control. 2002;13:609-616.
16. 16 - Sridhar KS, Raub WA Jr, Weatherby NL, et al. Possible role of marijuana smoking as a carcinogen in the development of lung cancer at a young age. J Psychoactive Drugs. 1994;26:285-288
17. Berthiller J, Straif K, Boniol M, Voirin N, Benhaïm-Luzon V, Ayoub WB, Dari I, Laouamri S, Hamdi-Cherif M, Bartal M, Ayed FB, Sasco AJ. Cannabis smoking and risk of lung cancer in men: a pooled analysis of three studies in Maghreb. J Thorac Oncol. 2008 Dec;3(12):1398-403.
18. Aldington S, Harwood M, Cox B, Weatherall M, Beckert L, Hansell A, Pritchard A, Robinson G, Beasley R; Cannabis and Respiratory Disease Research Group. Cannabis use and risk of lung cancer: a case-control study. Eur Respir J. 2008 Feb;31(2):280-6.
19. Sewell RA, Cohn AJ, Chawarski MC. Doubts about the role of cannabis in causing lung cancer. Eur Respir J. 2008 Sep;32(3):815-6.
20. Quoix E. [Novel epidemiology in lung cancer - non-smokers, women and cannabis] Rev Mal Respir. 2007 Oct;24(8 Pt 2):6S10-5.
21. Brambilla C, Colonna M. Cannabis: the next villain on the lung cancer battlefield? Eur Respir J. 2008 Feb;31(2):227-8.

Gisele Nunes Yonezawa
yonezawa@unicamp.br

Cessação do tabagismo em contextos especiais: Pacientes cirúrgicos e pacientes internados

Autor: Gustavo Faibischew Prado[1]

Serviço: InCor/Hospital das Clínicas - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

[1]Pneumologista, Pós-Graduando (Doutorado); Ambulatório de Cessação de Tabagismo; Ambulatório de Cessação de Tabagismo do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo "Octávio Frias de Oliveira"

INTRODUÇÃO

O tabagismo é a principal causa evitável de mortes no mundo, contribuindo diretamente para ao menos 20% de todos os óbitos e cerca de 200.000 mortes ao ano no Brasil. Uma parcela considerável desses óbitos atribui-se às neoplasias, mas as doenças cardiovasculares e pulmonares perfazem a maior parte da mortalidade tabaco-relacionada. O tratamento de cessação do tabagismo, juntamente com outras medidas restritivas à exposição a produtos derivados do tabaco, deve ser, portanto, alvo prioritário de medidas de prevenção nos diferentes níveis de atuação dos serviços de saúde.

No contexto da prevenção secundária e terciária de eventos cardiovasculares, especialmente por doença coronariana, a cessação do tabagismo representa uma redução de risco de morte e recorrência de eventos graves (36% e 32%, respectivamente) de magnitude superior às medidas farmacológicas amplamente recomendadas em diretrizes internacionais, como, por exemplo, uso de betabloqueadores (23%), inibidores da enzima conversora da angiotensina (23%), controle de lípides (29%) e antiagregação plaquetária (15%).[1] No caso específico da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), enfermidade evolutiva e gradualmente incapacitante que acomete cerca de 10 a 15% da população adulta[2], a cessação do tabagismo ainda é a única medida capaz de modificar sua história natural e, juntamente com a suplementação de oxigênio para aqueles pacientes já portadores de insuficiência respiratória crônica, reduzir sua mortalidade.[3]

As internações constituem-se momentos de oportunidade à sensibilização do doente para abandonar o cigarro, além de facilitar o monitoramento dos sintomas de abstinência nicotínica e seguimento estreito da tolerância e eficácia dos tratamentos eventualmente instituídos.

A redução dos riscos de mortalidade e complicações pós-operatórias diversas no fumante também tem especial destaque no cenário de cuidados perioperatórios, dados os significativos impactos do tabagismo sobre a cicatrização pós-operatória, taxas de infecção, complicações respiratórias, cardiocirculatórias, ortopédicas, entre outras. O antecedente de tabagismo está associado a permanências mais longas em unidades de terapia intensiva (UTI) no pós-operatório e internações mais prolongadas[4,5,6]; a despeito disso, pouco se aborda o tabagismo ao longo do preparo pré-operatório do paciente, o que se deve em parte ao desconhecimento pelos médicos do intervalo de tempo ideal de abstinência tabágica. Reconhecer o momento de uma avaliação de riscos cirúrgicos para abordar a questão do tabagismo e iniciar o tratamento o mais precocemente possível pode se traduzir em significativas reduções de complicações clínicas e cirúrgicas, além de diminuir custos ao sistema de saúde.

CESSAÇÃO DO TABAGISMO NO PERÍODO DA INTERNAÇÃO

Atualmente há dois principais aspectos acerca da instituição do tratamento de cessação do tabagismo a pacientes internados: um de enfoque individual e outro de dimensão institucional. O primeiro baseia-se na premissa de que muito frequentemente a enfermidade que motivou a internação pode ter sido causada ou exacerbada pelo tabagismo, ou ainda, que a continuidade do consumo de cigarros pode levar a graves desfechos clínicos no curto, médio e longo prazo, independente da causa ou diagnóstico da internação. Além disso, a cessação do tabagismo durante a internação oferece a possibilidade de se reconhecer mais prontamente os sintomas de abstinência, titular de forma mais segura as doses dos medicamentos e monitorar mais fidedignamente a eficácia do programa terapêutico como um todo.

Quanto ao aspecto institucional, por sua vez, a adequação dos hospitais à legislação restritiva ao consumo de produtos fumígenos derivados do tabaco impõe que sejam observadas as normas de proibição do fumo nesses ambientes. Além disso, os programas de certificação de qualidade e acreditação de serviços de saúde presumem não apenas a observância às leis, mas também a existência de um programa estruturado para tratamento do tabagismo aos pacientes e funcionários.

Os motivos que dirigem um paciente fumante a cessar o consumo de tabaco durante a internação, quais sejam parte se seu tratamento de saúde ou mesmo meramente decorrentes da condição de internação num ambiente livre de tabaco devem

ser aproveitados como uma primeira etapa importante, sobre a qual virão medidas de suporte e acompanhamento indispensáveis a ele se manter continuamente abstinente. Há que se ressaltar, ainda, que se tais esforços não se organizarem num programa estruturado que envolva a identificação dos fumantes no momento da internação, a instituição de intervenções terapêuticas (informativas, cognitivo-comportamentais e medicamentosas), o seguimento durante a internação e o acompanhamento pós-alta, tais esforços se esvaziam de efeito no médio e longo prazo.

CESSAÇÃO DO TABAGISMO NO PERÍODO PRÉ-OPERATÓRIO

Os impactos negativos do tabagismo sobre os desfechos cirúrgicos são multifatoriais, mas devem-se principalmente aos efeitos diretos do monóxido de carbono (CO) e da nicotina e do aumento do estresse oxidativo e inflamatório. O CO e a nicotina aumentam a frequência cardíaca, a pressão arterial e a demanda tecidual de oxigênio, além de diminuir sua capacidade de transporte. A nicotina, por seu efeito vasoconstritor, aumenta os riscos de isquemia tecidual no leito cirúrgico e outros territórios, como o coronariano.[7]

O efeito irritante e proinflamatório de inúmeros componentes da fumaça do cigarro sobre as vias aéreas também aumenta a suscetibilidade dos pacientes fumantes a infecções respiratórias, complicações locais de cicatrização em cirurgias pulmonares e a períodos mais prolongados sob ventilação mecânica.[8]

O cigarro também está associado à necessidade de maiores doses de anestésicos e bloqueadores neuromusculares[9], ao aumento da incidência de eventos aterotrombóticos e tromboembólicos e à lentificação dos processos reparativos em cirurgias plásticas e ortopédicas.[10]

Pacientes candidatos a cirurgias normalmente encontram-se mais motivados a cessar o tabagismo, estando por isso suscetíveis a uma abordagem terapêutica para tal. Com a regulamentação dos hospitais (e demais espaços fechados de uso público e privado) como ambientes livres de tabaco e com a disponibilidade cada vez mais abrangente de recursos terapêuticos eficazes para auxiliar o paciente a parar de fumar, o período pré-operatório torna-se, portanto, um momento-chave para a cessação do tabagismo antes de uma internação cirúrgica eletiva.

Por muito tempo houve controvérsias em relação ao período ideal de abstinência tabágica antes de uma cirurgia, o que se deveu em parte à grande heterogeneidade metodológica dos estudos que avaliaram os diferentes momentos de cessação do tabagismo, à dificuldade de se controlar variáveis de confusão nas amostras de pacientes, à grande variação no tempo de seguimento pós-operatório e a multiplicidade de desfechos estudados.

Uma revisão dos estudos prospectivos sobre os impactos da cessação do tabagismo no período pré-operatório sobre a ocorrência de complicações pós-operatórias (respiratórias, infecciosas, mortalidade geral e tempo de internação) publicada por Cropley e Theadom[11] em 2006 concluiu que embora haja grande limitação metodológica dos estudos avaliados, há benefícios diversos da cessação do tabagismo antes de internações cirúrgicas, e que esse benefício é tanto maior quanto mais longo for o período de abstinência. Ressalta-se, ainda, que não há um período ideal para se recomendar a abstinência tabágica pré-operatória em termos de redução de complicações cirúrgicas e redução de riscos no médio e longo prazo, não se devendo então adiar a cessação do tabagismo pela suposição pouco sustentável de aumento de riscos caso ocorra a menos de dois meses da cirurgia.

Estudo de coorte retrospectiva recente avaliando dados de 7990 cirurgias de ressecção pulmonar por neoplasia publicado em 2009 concluiu que os riscos de mortalidade hospitalar e complicações respiratórias pós-ressecções pulmonares foram maiores nos fumantes e claramente reduzidos pela cessação do tabagismo no período pré-operatório. Não se pôde identificar o intervalo ideal entre a cessação do tabagismo e a cirurgia, o que reforçou a recomendação de aconselhamento (e tratamento) para abstinência tabágica independentemente da proximidade da cirurgia. Isso corrobora os resultados apresentados no estudo publicado em 2001 por Nakagawa e colaboradores[12], em que se observa nítida e crescente redução de risco de complicações pós-operatórias a partir de quatro semanas de abstinência tabágica pré-operatória.

ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS E RESULTADOS DESCRITOS

Assim como nas situações gerais, o tratamento da dependência à nicotina em pacientes candidatos à cirurgia e pacientes internados baseia-se nas intervenções cognitivo-comportamentais (abordagem breve, aconselhamento individual, fornecimento de materiais informativos e terapia de grupo) sistematizadas ou não e no suporte farmacológico. Dada a peculiaridade de se objetivar nesses casos específicos a cessação do tabagismo e o controle dos sintomas de abstinência nicotínica num menor intervalo de tempo, recorre-se quase que invariavelmente à terapia de reposição de nicotina (TRN), isolada ou combinada. Recomendam-se os esquemas habituais de prescrição de nicotina transdérmica (6 a 8 semanas de 21mg/24h, 2 semanas de 14mg/24h e 2 semanas de 7mg/24h) associada a formas rápidas de reposição *ad libitum* (no Brasil, dispõe-se de pastilhas e gomas de mascar, ambas nas apresentações de 2 e 4mg por unidade) para os episódios de fissura.

Estudos prospectivos avaliando a eficácia da implementação de um serviço estruturado de aconselhamento, abordagem cognitiva-comportamental, suporte farmacológico e seguimento pós-alta de tabagistas hospitalizados mostraram taxas de sucesso de cerca 35% a 44% em seis meses[13, 14] e aproximadamente 33% em 12 meses, havendo estudos que demonstraram taxas de sucesso superiores a 50% em um ano

em coronariopatas internados.[15] A eventual associação da TRN com fármaco não nicotínico (como a bupropiona) ou a opção pela monoterapia com vareniclina são opções teoricamente aceitáveis, embora não encontrem suporte em estudos específicos nessas situações especiais. O uso de doses individualizadas de reposição de nicotina com intuito de se atingirem níveis plasmáticos de nicotina mais próximos às concentrações arteriais de um fumante ativo e visando a controlar melhor os sintomas de abstinência em grandes fumantes já foi testado, mostrando-se bastante seguro até doses superiores a 42mg por dia de nicotina transdérmica[16, 17,18,19], mesmo em indivíduos que persistem fumando.

Na situação específica dos pacientes hospitalizados, podemos propor o tratamento segundo o fluxograma a seguir:

CONCLUSÕES

Há um consistente corpo de evidências fundamentando o tratamento de cessação do tabagismo nas sub-populações de pacientes internados e candidatos a procedimentos cirúrgicos. Essa intervenção é extremamente efetiva e pouco custosa.

Em linhas gerais, as estratégias terapêuticas pouco diferem das rotinas sugeridas em consensos para populações gerais, havendo contudo certa predileção pela terapia de reposição de nicotina.

Pacientes fumantes candidatos a procedimentos cirúrgicos devem ser, o quanto antes, orientados e tratados para atingirem a cessação do tabagismo, independente do hiato temporal entre essa abordagem e a intervenção cirúrgica proposta.

Fluxograma de tratamento de tabagistas hospitalizados

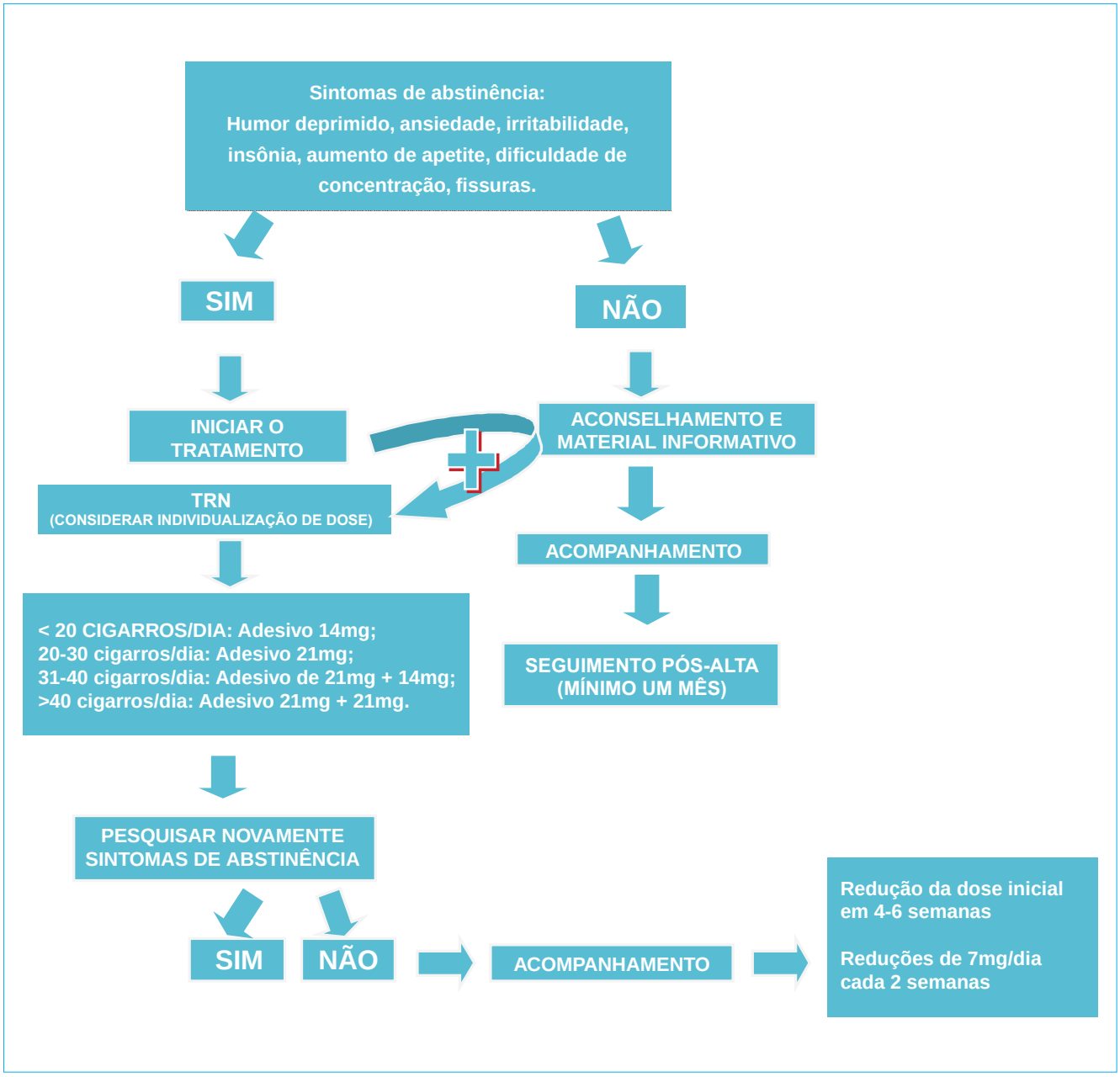


Fig. 1. *TRN: Terapia de Reposição de nicotina*

As equipes assistenciais de um hospital devem aproveitar, pois, a internação de um fumante não apenas como um momento de implementar medidas restritivas de adequação às regulamentações de ambientes livres de tabaco, mas também para abordar de maneira mais ativa a questão individual do tabagismo, pesquisando, avaliando, aconselhando, tratando e acompanhando esses doentes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: A systematic review. JAMA 2003; 290: 86-97.
2. Jardim J, Camelier AA, Rosa FW, Perez-Padilla R, Hallal P, Victora et al. A population based study on the prevalence of COPD in São Paulo, Brazil. Am J Respir Crit Care Med 2004; 169(7): A222.
3. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Up Dated 2009 in www.goldcopd.org
4. Moores LK. Smoking and postoperative pulmonary complications. An evidence-based review of the recent literature. Clin Chest Med 2000; 21: 139-46.
5. Møller AM, Maaløe R, Pedersen T. Postoperative intensive care admittance: The role of tobacco smoking. Acta Anaesthesiol Scand 2001; 45: 345-8.
6. Delgado-Rodriguez M, Medina-Cuadros M, Martinez-Gallegro G, et al. A prospective study of tobacco smoking as a predictor of complications in general surgery. Infect Control Hosp Epidemiol 2003; 24: 37-43.
7. Rejali M, Rejali AR, Zhang L, et al. Effects of nicotine on the cardiovascular system. Vasc Dis Prev 2005; 2: 135-44.
8. Ngaage DL, Martins E, Orkell E, et al. The impact of the duration of mechanical ventilation on the respiratory outcome in smokers undergoing cardiac surgery. Cardiovasc Surg 2002; 10: 345-50.
9. Teiria H, Rautoma P, Yli-hankala A. Effect of smoking on dose requirements for vecuronium. Br J Anaesth 1996; 76: 154-5.
10. Sherwin MA, Gastwirth CM. Detrimental effects of cigarette smoking on lower extremity wound healing. J Foot Surg 1990; 29: 84-7.
11. Theadom A, Cropley M. Effects of preoperative smoking cessation on the incidence and risk of intraoperative and postoperative complications in adult smokers: a systematic review. Tobacco Control 2006; 15: 352-358.
12. Nakagawa M, Tanaka H, Tsukuma H and Kishi Y. Relationship Between the Duration of the Preoperative Smoke-Free Period and the Incidence of Postoperative Pulmonary Complications After Pulmonary Surgery. CHEST 2001; 120: 705-710.
13. Simon JA, Carmody TP, Hudes ES, Snyder E and Murray J. Intensive Smoking Cessation Counseling versus Minimal Counseling among Hospitalized Smokers Treated with Transdermal Nicotine Replacement: A Randomized Trial. Am J Med. 2003; 114: 555-562.
14. Reid RD, Pipe AL, Quinlan B. Promoting smoking cessation during hospitalization for coronary artery disease. Can J Cardiol 2006; 22(9): 775-780.
15. Smith PA, Burgess E. Smoking cessation initiated during hospital stay for patients. with coronary artery disease: a randomized controlled trial. CMAJ 2009; 180(13): 1297-1303.
16. Dale LC, Hurt RD, Offord KP, Lawson GM, Croghan IT and Schroeder DR. High-Dose Nicotine Patch Therapy. Percentage of Replacement and Smoking Cessation. JAMA. 1995; 274: 1353-1358.
17. Hatsukami D, Mooney M, Murphy S, LeSage M, Babb D and Hecht S. Effects of High Dose Transdermal Nicotine Replacement in Cigarette Smokers. Pharmacol Biochem Behav. 2007; 86(1): 132-139.
18. Zevin S, Jacob P, Benovitz NL. Dose-related cardiovascular and endocrine effects of transdermal nicotine. Clin Pharmacol Ther 1998; 64: 87-95.
19. Zevin S, Jacob P, Benovitz NL. Suppression of Nicotine Intake During Ad Libitum Cigarette Smoking by High-Dose Transdermal Nicotine. JPET 1998; 287: 958-962.

Gustavo Faibischew Prado
gustavo.prado@incor.usp.br

Epidemiologia do tabagismo

Autores: Elisa Maria Siqueira Lombardi[1]; Ubiratan de Paula Santos[2]

Serviço: InCor-Hospital das Clínicas - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - USP

[1]Médica Assistente da Disciplina de Pneumologia
[2]Médico Assistente da Disciplina de Pneumologia e responsável pelo ambulatório de Cessação de Tabagismo da Disciplina de Pneumologia

EPIDEMIOLOGIA DO TABAGISMO

O uso do tabaco no mundo remonta a 6000 anos a.C. pelos índios peruanos, embora vestígios de nicotina tenham sido encontrados anteriormente em fósseis humanos no Oriente Médio e África. A partir de 470 d.C., há registros do uso de cachimbos e charutos rudimentares pelos maias durante as cerimônias religiosas. No entanto, a disseminação do tabaco no mundo ocorreu através das colonizações espanholas e portuguesas no final do século XV.[1, 2]

A partir do século dezesseis houve a disseminação das plantações de tabaco com finalidade comercial, sendo o Brasil um dos primeiros países a iniciar sua produção em escala comercial em 1548. Inicialmente, o tabaco era reconhecido como substância com propriedades medicinais, no tratamento de úlceras e enxaqueca, primeiramente descritas pelo embaixador francês em Portugal, Jean Nicot de Villemain. No entanto, a partir do século dezessete na Inglaterra, iniciaram as primeiras discussões sobre os possíveis efeitos danosos do tabaco, que originaram publicações relacionando o uso do tabaco à dificuldade de procriação, depressão, dano à memória, imaginação e compreensão, causando uma elevação brutal nas taxas de importação do produto e restringindo os locais de produção a poucos países da América Central e do Sul.[1, 2]

A partir do século dezoito houve o início dos relatos de inúmeros malefícios do tabaco incluindo casos de câncer de nariz e lábio em usuários de rapé e cachimbos, respectivamente. No século dezenove, os estudiosos alemães Ludwig Reimann e Wilhelm Posselt isolaram a forma pura da nicotina e concluíram, em suas inúmeras dissertações, ser uma substância tóxica. No final do século XIX, foi inventada a máquina de fazer cigarros embrulhados em papel, tendo início a forma de consumo mais utilizada no mundo atualmente.

O século vinte foi marcado pela grande expansão do consumo, com a ostensiva propaganda da indústria tabageira que associava o consumo do tabaco com saúde, sucesso profissional, liberdade e beleza, como atestam as milhares de propagandas estreladas por artistas, médicos e esportistas.[1,3]

Entretanto, apesar dos malefícios do cigarro serem conhecidos há muito tempo, em particular com a publicação, a partir de 1950, dos estudos demonstrando sua associação com câncer de pulmão, foram necessárias décadas para que os países passassem a reconhecer e enfrentar a epidemia com políticas públicas voltadas para reduzir seu consumo e, mesmo assim, na maioria deles tais políticas ainda são limitadas.[1, 4, 5]

QUANTOS E QUEM SÃO OS FUMANTES

- ***Dados mundiais***

O tabagismo é a principal causa prevenível de óbitos em todo o mundo e é responsável por grande parte da mortalidade por doenças cardiovasculares, pulmonares e cânceres. Apesar disso dos 6,4 bilhões de habitantes da terra estimados para o ano de 2006, um em cada cinco, ou um em cada três com idade igual ou superior a 15 anos era fumante, totalizando cerca de 1,1 bilhões de fumantes do sexo masculino e de 230 milhões do sexo feminino, em todo o mundo, com uma prevalência global de 27%. A maioria, 80 a 90%, dos fumantes começa a fumar antes dos 18 anos; nos países em desenvolvimento a maioria inicia antes dos 15 anos.[5]

Apesar do conhecimento científico relativamente recente sobre as características da composição química do cigarro e seus efeitos psicológicos e de dependência, o tabagismo ainda rende conseqüências econômicas, sociais e de saúde pública bastante desastrosas.[6] Apesar do progresso nos últimos anos, que levou à aprovação da Convenção Quadro sobre Tabaco, ações urgentes devem ser tomadas para a implementação das políticas por ela recomendadas, ou em 2030 o tabaco será responsável por 8 milhões de mortes por ano, contra 5,4 milhões ocorridas em 2005 por tabagismo ativo e cerca de 600 mil por exposição à fumaça ambiental do tabaco.[4, 5, 7]

A prevalência do tabagismo apresenta uma grande variabilidade entre países desenvolvidos e em desenvolvimento e também entre os sexos, fato explicado por diferenças culturais, de ambiente e escolaridade.[4, 5] A prevalência é maior no sexo masculino, no entanto, em muitos países vem ocorrendo um aumento progressivo, ou menor taxa de redução, no sexo feminino, principalmente entre as

mulheres mais jovens e com maior escolaridade.[8]

Na maioria dos países desenvolvidos as taxas de consumo do tabaco vêm decaindo progressivamente entre os homens e em menor velocidade entre as mulheres, mas muitos países ainda apresentam taxas elevadas, acima de 30%, como a Áustria, Grécia, Rússia.[9] Em países com baixa e média renda a tendência é de queda das taxas de tabagismo entre os homens, apesar de ainda persistirem altas em vários países como a China, Kazaquistão, Uruguai, Peru. Quanto às mulheres, a prevalência parece estar aumentando em alguns países da África e na Europa (leste, centro e sudeste), enquanto permanece baixa em países da Ásia e Oriente Médio e estável ou decrescente na América do Sul.[10,11] Entre os jovens de 13 a 15 anos, a prevalência global atinge 9,5%, sendo maior na Europa (19,2%).[8]

Os fatores relacionados ao crescente uso do tabaco entre as mulheres em alguns países são a maior necessidade do cigarro em situações de estresse e depressão, ou mesmo para diversão, ou como medida para evitar ganho de peso, fatores estes que se contrapõem ao bom conhecimento que as mulheres têm em relação aos riscos relacionados ao tabagismo. Portanto, observa-se uma tendência mundial de igualdade de consumo tabágico entre os sexos.[12]

O uso do tabaco nos Estados Unidos declinou de maneira dramática nos últimos 50 anos, com queda de 42% para 20% entre os adultos até 2007, mas vem mantendo-se estável nos últimos anos.[13] Entre os anos de 1970 e 2000, a taxa de consumo de cigarro caiu 0,2% ao ano nos países industrializados e, nos países em desenvolvimento, aumentou em 5% ao ano resultando em um aumento do consumo global em 2% ao ano.[8,5] Dois terços da população de tabagistas do mundo estão concentrados em 10 países **(ver Figura 1)**.

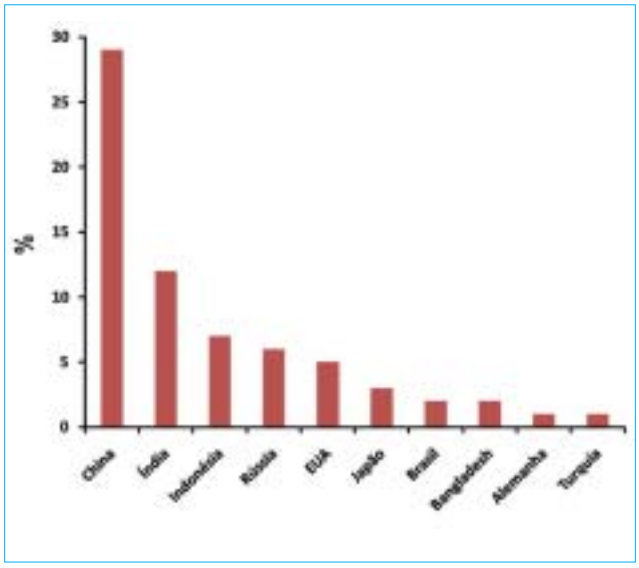


Fig. 1. *Participação de 10 países no total de fumantes no mundo (OMS-2008)*

O consumo anual de cigarros no mundo é estimado em 6 trilhões de unidades, sendo 600 bilhões de cigarros associados ao comércio ilícito.[14]

· ***Dados brasileiros***

No Brasil, país que ocupa o segundo lugar no ranking dos países que mais produzem cigarros no mundo, o número de fumantes vem reduzindo nos últimos anos. Importantes iniciativas para a redução do número de fumantes estão sendo desenvolvidas nos últimos 20 anos. A partir da década de 90, esclarecimento sobre os malefícios do tabaco, políticas de proibição do tabagismo em locais públicos, proibição de propagandas em veículos de comunicação, restrição de pontos de venda, alerta nos maços de cigarro e, mais recentemente, o aumento dos preços do cigarro, começaram a vigorar e contribuíram para a queda significativa no número de fumantes.

A prevalência de fumantes brasileiros, confirmados em inúmeras pesquisas, é maior no sexo masculino, nos com menor renda e baixa escolaridade, nos moradores da zona rural e entre 20 e 50 anos de idade.

A prevalência encontrada na Pesquisa Nacional de Saúde e Nutrição (PNSN) em 1989 foi de 34,8% (43,3% no sexo masculino e 27% no feminino) em adultos com 18 anos ou mais, contra 22,4% (27,1% entre os homens e 18,4% entre as mulheres) em 2004, uma queda de cerca de 35%, 2,5% ao ano. A prevalência persiste mais elevada em moradores da zona rural (25,5 x 21,8%), entre os com menor escolaridade (27% até 4 aos de estudo x 15,6% entre os com 12 ou mais anos de estudo) e principalmente entre os com menor poder aquisitivo, que apresentam taxas de prevalência de quase o dobro dos que possuem maior renda (29% x 15,9%). Houve um declínio mais intenso nas faixas etárias mais jovens, visto que houve uma maior concentração de esforços nessa população-alvo.[15]

A tendência de queda é verificada em duas outras pesquisas, uma por telefone[16] e outra do IBGE[17] com dados referentes a 2006 e 2008, respectivamente, mantendo a queda da prevalência verificada a partir de 1989, mas a um ritmo menor ao ano (**Tabela 1**).

Inquérito domiciliar realizado pelo INCA em 17 capitais brasileiras e no Distrito Federal, em 2002-2005 mostrou que a prevalência de fumantes, com 15 anos ou mais, variou de 12,9% em Aracajú a 25,2% em Porto Alegre. Na cidade de São Paulo atingiu 19,9%, o que permite estimar em cerca de 1,6 milhão os fumantes com 15 ou mais anos de idade em 2008.[18] Entre os estados brasileiros a pesquisa domiciliar do IBGE revelou importante crescimento nas regiões nordeste e centro-oeste, com maior prevalência de fumantes no Acre, seguido do RS, apontando pela primeira vez o a queda do estado gaúcho da liderança no *ranking* de tabagismo nacional **(Figura 2)**.[17]

Os dados da Pesquisa nacional por amostra de domicílios (Pnad) do IBGE mostram que 17,5% da população acima de 15 anos são tabagistas (25,2 milhões de pessoas), e que 52,1% pensam em parar de fumar, mas só uma pequena parcela em curto prazo. A distribuição de prevalências por região varia com o rendimento mensal domiciliar per capita, sendo a média de prevalência menor na região Centro-Oeste e maior na região Sul. Quando comparamos os números por distribuição de renda observamos uma prevalência no Brasil que vai de 13,5% entre os indivíduos com mais de 2 salários mínimos até 19,9% entre

Tabela 1. Prevalência de Tabagismo no Brasil

Tipo de Estudo	Número pessoas	ano	% total (IC: 95 %)	% sexo Masc	% sexo Fem
Amostra populacional nacional/domiciliar	34.808≥18 anos	1989	34,8	43,3	27
Amostra populacional nacional/domiciliar	5.000≥18 anos	2003	22,4	27,1	18,4
Amostras 26 capitais e DF- VIGITEL (Entrevistas por telefone)	54.368≥18 anos	2006	16,2	20,3	12,8
Amostra populacional nacional/ domiciliarIBGE/PNAD/Petab	130.000≥15 anos	2008	17,5	21,6	13,1

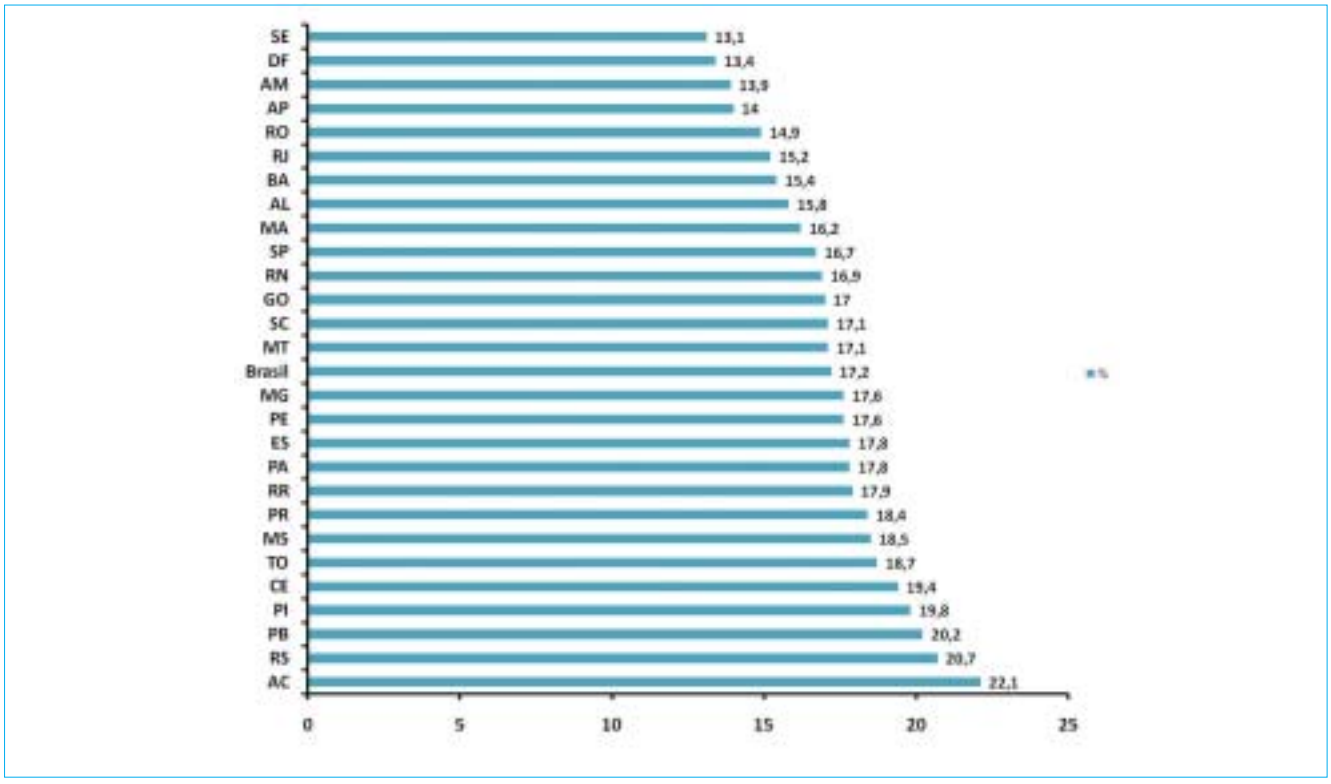


Fig. 2. *Prevalência de tabagismo: Brasil e estados (IBGE 2009)*

os indivíduos sem rendimento. A prevalência na zona rural revelou ser maior que na zona urbana, 20,4% e 16,6%, respectivamente, com maior diferença observada nas regiões nordeste e norte **(Figura 3).**

A escolaridade é um fator que impacta na prevalência de fumantes no Brasil. Embora varie entre as regiões, nos diversos estudos realizados[17, 19] a iniciação e a prevalência de fumantes são mais elevadas entre os com menor número de anos de estudo **(Tabela 2)**. No inquérito mais recente[17, 20], entre os indivíduos sem instrução ou com menos de um ano de estudo, a proporção dos que começaram a fumar antes dos 15 anos de idade chega a 40,8%. O número de tabagistas também foi maior entre os que se declararam pretos ou pardos (19,0%) do que entre os brancos (15,3%) em todas as regiões. A tabela 2 mostra o percentual de tabagistas de acordo com escolaridade em anos.

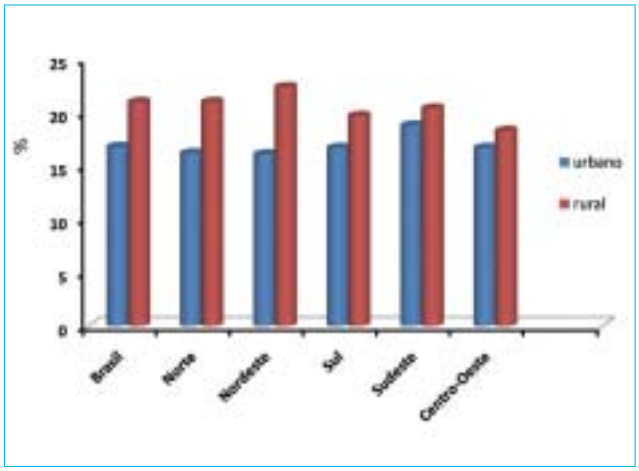


Fig.3. *Prevalência de tabagistas no Brasil, regiões, zona rural e urbana (IBGE 2009)*

Tabela 2. Prevalência de Tabagismo e escolaridade (IBGE 2009).

Anos de estudo	Brasil	Norte	Nordeste	Sudeste	Sul	Centro-Oeste
< 1	27,4	30,3	32,2	20,4	24,1	23,6
1 a 3	23,9	24,4	23,1	24,1	24,1	25,4
4 a 7	20,4	21	17,3	20,7	23,2	23,5
8 a 10	14,9	13,7	13,2	15	18,8	13,1
11 ou +	11,9	8,4	8,1	13,5	14	10,1

A maior parte dos fumantes usava entre 15 e 24 cigarros por dia. Entre os indivíduos acima de 15 anos que não fumaram nos últimos 12 meses (14,1%), mais da metade havia deixado o hábito há mais de 10 anos. No grupo dos que tentaram parar de fumar (45,6%), 6,7% usaram medicamentos e 15,2% foram aconselhados por profissionais.

Quanto à exposição à fumaça ambiental do tabaco o local mais freqüente foi o próprio domicílio, com maior prevalência na região Nordeste (33%). Na região Sudeste predominou a exposição no trabalho.

· ***O tabagismo entre profissionais de saúde.***

Um ponto importante que deve ser abordado pelo impacto que pode causar sobre o uso do cigarro nas populações é a grande prevalência existente de tabagismo entre os médicos e outros profissionais de saúde. Estudo realizado nos EUA demonstrou prevalência de 40% de tabagismo entre os médicos em 1959, taxa que decaiu substancialmente em meados de 1970, para 21%, e nos anos 80 para 17%.[21] Estudo subseqüente nesse país demonstrou queda para menos de 10%, em 1994.[22, 23] Semelhantes tendências de queda foram observadas na Holanda e na Escandinávia na segunda metade do século 20.[24, 25]

Metanálise que reuniu 81 estudos nos últimos 30 anos evidenciou que as taxas de tabagismo entre os médicos em países desenvolvidos ainda se encontram altas, embora decaindo progressivamente. Os países que apresentam os maiores percentuais de tabagismo entre os profissionais de saúde segundo a OMS são: Itália, Alemanha, Grécia, Bósnia-Herzegovina e Bolívia (mais de 40%). Há também uma maior taxa de consumo de tabaco entre os médicos em comparação com enfermeiros e dentistas.[26-29] Em contrapartida, países como Itália, França, Japão, China, Bósnia-Herzegovina, Turquia, Estônia, Kwait, Emirados Árabes, Índia e Grécia apresentam níveis muito mais elevados de consumo tabágico no meio médico, principalmente no sexo masculino, com taxas que vão de 25% a 49%.[30-40]

Para médicos tabagistas atuais, em relação ao sexo, as maiores taxas estão entre os homens chineses (61%) e as mulheres italianas (34%).[39, 41] Já na Ásia, há uma certa rejeição por parte das profissionais mulheres, o que justifica menores taxas de consumo tabágico. Quanto à idade, jovens médicos tabagistas estão concentrados em países como China, Japão, México e Índia.[38, 42-44] Com relação às especialidades médicas, os psiquiatras, obstetras e cirurgiões são os que lideram as maiores taxas de tabagismo.[37]

Em relação aos idosos, há poucos estudos na literatura mundial, no entanto, os dados de importância demonstrados são relacionados à maior morbimortalidade dos idosos que continuam o hábito de fumar depois dos 65 anos e que a prevalência observada é de 12,9% entre 65 a 74 anos, e 6,1% para aqueles indivíduos com 75 anos ou mais.[45, 46]

Embora haja inúmeros estudos e inquéritos epidemiológicos para determinação da prevalência do tabagismo no mundo, há uma dificuldade na obtenção de dados totalmente fidedignos sobre a real prevalência e o consumo do tabaco. Isso ocorre devido a vários fatores como, por exemplo, tabagismo não declarado, uso de produtos contrabandeados e provenientes de comércio informal, a não inclusão de tabagistas residentes em prisões, moradores de rua e institucionalizados nas pesquisas epidemiológicas.[47].

FORMAS DE CONSUMO DE TABACO

O tabaco inalado, que contém inúmeras substâncias originadas da sua combustão incompleta, é a forma mais prejudicial em comparação ao tabaco aspirado e mascado, visto que grande parte dessas toxinas passa para a corrente sangüínea.

Em 2006, aproximadamente 5,7 trilhões de cigarros foram produzidos no mundo, uma média de consumo de 2,4 cigarros/dia. Existe uma grande variabilidade na qualidade dos produtos e apresentações de tabaco em cada região do mundo e estes se adaptam à cultura de cada país.

Os cigarros industrializados são a forma mais comumente utilizada no mundo e foram responsáveis por 85% de todo o tabaco consumido em 2000. No entanto, além das várias formas de cigarro industrial disponíveis no mercado como os flavorizados, com ou sem filtro e com baixos teores de nicotina e alcatrão ("light"), existem outras formas de tabaco confeccionados manualmente, como *bidis* na Índia, *kreteks* na Indonésia, *sheesha*, *toombak* (forma de tabaco mastigável usado no Sudão), *snus* (forma de absorção oral mais usada na Suécia), fumo-de-rolo ou de corda (forma mascada e/ou usada para fazer cigarro de palha no Brasil), rapé (aspiração nasal), cigarros aquecidos (*eclipse*). Todos estes produtos vêm ganhando cada vez mais popularidade pela falsa idéia de que são menos danosos do que o cigarro comum; no entanto, têm mais nicotina e monóxido de carbono[48], e todas liberam substâncias cancerígenas.[49]

Mesmo com seu uso em declínio, cigarros, cigarrilhas e cachimbos ainda têm sua imagem associada a sucesso e poder, o que estimula cada vez mais novas formas de consumo de

nicotina. O *narguilé*, por exemplo, vem expandindo seu mercado consumidor para países do Ocidente, principalmente entre os jovens, na última década, e não é menos nocivo, pois através da sua combustão mais incompleta do que o cigarro de papel, produz fumaça com maior conteúdo de monóxido de carbono e nicotina.[50]

Outro mito com relação ao cigarro industrial diz respeito aos cigarros com baixos teores de nicotina e os decoteinizados, cujos componentes não são desprovidos de nicotina apesar da referente apresentação, e podem causar tanto malefício quanto os cigarros regulares, pois as tragadas são mais freqüentes e profundas.[51]

FATORES DE RISCO PARA INICIAÇÃO E PERSISTÊNCIA

Os fatores de risco mais relevantes para a iniciação do tabagismo identificados em diversos estudos são: convivência com amigos e familiares fumantes, baixa escolaridade, publicidade do tabaco e situação socioeconômica precária. A faixa etária mais suscetível é a dos jovens antes dos 18 anos.

Estudo realizado em Pelotas (RS) com adolescentes de 10 a 19 anos revelou que a progressão da idade, a convivência com amigos fumantes, baixa escolaridade e ter irmãos ou pais fumantes são, em ordem decrescente, os principais fatores de risco associados ao tabagismo. Fatores genéticos evidenciaram em alguns estudos a variabilidade entre os indivíduos quanto à vulnerabilidade para fumar e persistir fumando, por diferenças também de temperamento e personalidade.[51]

Embora outros fatores também estejam associados com a persistência do uso do tabaco, como a propaganda, a convivência com fumantes, doenças mentais e fatores socioeconômicos, grande parte dos tabagistas persiste fumando por ser dependente.[52]

PORQUE FUMAR FAZ MAL

Mais de 4.700 substâncias foram identificadas na fumaça do tabaco, 69 delas consideradas cancerígenas. Na queima do tabaco, além de substâncias presentes na planta (pesticidas e outras do solo) a combustão incompleta libera uma série de substâncias orgânicas intermediárias, como monóxido de carbono (CO), amônia, centenas de hidrocarbonetos**,** 10^{15} a 10^{17} de radicais livres por tragada e 5 bilhões de nanopartículas (d"0,1µm) por cm^3 de fumaça. Esta enorme quantidade de agentes nocivos penetra facilmente nas vias aéreas superiores, inferiores e na região alveolar (facilitada pelo tamanho, mas também pela eliminação voluntária do nariz, primeira linha de defesa contra agentes inalados), onde provocam reação inflamatória, com repercussões pulmonares e sistêmicas, bem como passam para a circulação sanguínea atingindo todo o organismo.

Alterações na coagulação, indução e progressão da aterosclerose, desbalanço autonômico, que aumenta o risco de arritmia e morte súbita, e o stress oxidativo e lesões em genes induzidos pela fumaça do tabaco estão implicadas na origem das doenças cardiovasculares, respiratórias e cânceres.

A nicotina é principal droga responsável pela dependência ou adição dos indivíduos ao tabaco, embora também tenha participação na indução de doenças cardiovasculares e respiratórias.

Todas estas alterações podem ser provocadas tanto pelo tabagismo ativo como passivo, variando sua intensidade de acordo com a quantidade de fumaça inalada.

DOENÇAS RELACIONADAS AO TABAGISMO

Fumar está associado à ocorrência e óbito de dezenas de tipos de doenças. Estudos sugerem que metade dos fumantes morre de doenças tabaco-relacionadas. Fumar é a segunda causa isolada de óbitos em todo o mundo, só perdendo para hipertensão arterial. O número de mortes atribuíveis ao tabagismo foi estimado em cerca de 5,4 milhões (80% no sexo masculino) dos 56 milhões de óbitos que ocorreram no mundo em 2005.[5] No Brasil, dos cerca de 1,14 milhões de óbitos ocorridos em 2007, estima-se entre 150-250 mil os óbitos associados ao tabagismo**.** As doenças cardiovasculares, incluindo as cerebrovasculares, seguidas da doença pulmonar obstrutiva crônica e dos cânceres são as mais freqüentes.

O risco de ocorrência de doenças é maior na dependência dos seguintes fatores: quanto mais jovem o indivíduo ao começar a fumar, quanto maior o tempo em que persistir fumando, quanto maior o número de cigarros fumados por dia e quanto mais tempo o indivíduo levar para parar de fumar.

Os principais grupos de doenças associadas ao tabagismo são:

· ***Cardiovasculares:*** Doença coronariana, doença isquêmica cerebral, aterosclerose e aneurisma de aorta, aterosclerose e insuficiência arterial periférica, arritmia cardíaca, morte súbita, disfunção erétil. O risco de doença cardiovascular está aumentado nos fumantes ativos, nos expostos à fumaça ambiental do tabaco e nos consumidores de tabaco não queimado.

· ***Respiratórias:*** câncer de pulmão; enfisema; bronquite crônica; bronquiolite; indução e exacerbação de asma na infância e em adultos; doenças infecciosas - risco aumentado de rinossinusite, pneumonia e tuberculose; declínio da função pulmonar, independente da existência de bronquite ou enfisema.

· ***Cânceres:*** Cerca de 21% de todos os cânceres são atribuídos ao tabagismo. Estudos epidemiológicos realizados em todas as regiões do mundo comprovam que a exposição à fumaça do tabaco é uma importante causa de câncer de: pulmão, cavidade oral, nasofaringe, orofaringe, hipofaringe, cavidade nasal, seios paranasais, laringe, esôfago, estômago, pâncreas, fígado, rim (corpo e pélvis), ureter, bexiga urinária, colo de útero e leucemia mielóide.

Estima-se que 71% (0,85 milhão de óbitos) de todos os cânceres de pulmão que ocorreram no mundo em 2000 tiveram

como causa o tabagismo, sendo os 29% restantes associados à exposição ocupacional e a poluentes do ar. Análise de 100 estudos caso controle e de 37 estudos de coorte encontrou risco relativo médio entre de 15 a 30 vezes maior de o fumante desenvolver câncer de pulmão.

· ***Materno-infantil:*** O tabagismo aumenta em 1,84 vezes o risco de abortamento, de parto pré-maturo e de baixo peso ao nascer; 2,3 vezes o risco de síndrome da morte súbita da criança e 1,4 vezes o risco de outras doenças respiratórias do recém nascido, e filhos de mães fumantes apresentam maior risco de tornarem-se asmáticos.

O aumento da incidência de complicações cirúrgicas, de osteoporose, doença do refluxo gastroesofágico, doença ulcerosa péptica, infecção por *H.pylori*, catarata são outros possíveis acometimentos.

O TABAGISMO PASSIVO

É cada vez mais relevante o tema do tabagismo passivo no domicílio, nos locais de trabalho, nos ambientes públicos e mesmo ao ar livre. Os estudos revelam que a exposição à fumaça do tabaco ambiental produz tanto efeitos crônicos como agudos (minutos e horas), pelas alterações na coagulação, no endotélio vascular e na variabilidade da freqüência cardíaca, e que dose equivalente desta fumaça é mais nociva do que a fumaça inalada diretamente, por conter maior quantidade de substâncias tóxicas.

A exposição à fumaça do tabaco aumenta o risco de doença coronariana, de doença pulmonar obstrutiva crônica, da gravidade das crises e de novos casos de asma, de câncer de pulmão, além de riscos de doenças na gestante e na criança.

Apesar de inalar cerca de 100 vezes menos fumaça do que um fumante ativo de 20 cigarros/dia, o risco de doença coronariana está, em média, aumentado em 31%, comparado a 80% do fumante ativo. Estudo prospectivo, com duração de 20 anos, com a exposição passiva monitorada através de cotinina sérica, ajustado para outros fatores de risco, revelou um risco aumentado de doença coronariana para exposição passiva a fumaça de cigarro que variou de 45% (cotinina sérica de 1,1 ng/ml) a 57% (cotinina sérica entre 4,9 ng/ml), muito próximos do risco observado em fumantes de 1 a 9 cigarros (cotinina sérica de 138 ng/ml), que apresentaram risco 66% maior com relação aos não fumantes e não expostos (cotinina sérica < 0,4 ng/ml). Os múltiplos efeitos associados à fumaça - aumento da agregação plaquetária, disfunção endotelial, aumento da rigidez arterial, aumento da aterosclerose, aumento do estresse oxidativo, diminuição das defesas antioxidantes, inflamação, redução da produção de energia pelo miocárdio e redução da ação parassimpática- que interagem entre si explicam sua extensa e rápida ação.

Estudo coordenado pela Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (IARC) com 500 mil voluntários de 10 países europeus, evidenciou risco aumentado em 70% de morte por doenças respiratórias em geral, sendo de 76% o risco por câncer de pulmão associado ao tabagismo ambiental. O risco foi maior e mais significativo em ex-fumantes e nos indivíduos com tabagismo passivo no trabalho.

A implementação de políticas para tornar os ambientes de trabalho e públicos livres de fumaça do tabaco é a única medida eficaz, de custo reduzido e de grande alcance.

PREVENÇÃO

Levantamento realizado envolvendo 30 países europeus revelou que as medidas com maior impacto na redução da prevalência de fumantes foram: 1. O preço do cigarro e dos produtos do tabaco; 2. Ambiente de trabalho e outros locais públicos livres de fumaça do tabaco; 3. Campanhas informativo-esclarecedoras sobre os riscos; 4. Banimento de publicidade; 5. Alerta sobre os riscos nos rótulos dos produtos e 6. Tratamento para ajudar fumantes dependentes a parar de fumar.

A importância da adoção de medidas restritivas pode ser comprovada em estudo onde o número de admissões por infarto de miocárdio (Helena, Montana, EUA) caiu em 40% durante os 6 meses seguintes à proibição do tabagismo no trabalho e em ambientes públicos. O efeito foi parcialmente revertido com a suspensão das restrições.

Importante medida em nível mundial foi a aprovação da Convenção Quadro Para o Controle do Tabaco (CQCT) pela Organização Mundial da Saúde. Proposta inicialmente pela Assembléia Mundial da OMS em 1999 foi aprovada pela mesma em 2003, ratificada por 168 países em 2004 e em vigor desde 2005. É um tratado abrangente abordando diversos aspectos relacionados ao tabaco, desde a cadeia produtiva, até o consumo e a prevenção de doenças. Seu objetivo geral é inibir a produção, comercialização, consumo e os efeitos nocivos do tabagismo.

Entre as recomendações principais que os países signatários, entre eles o Brasil, devem seguir são: restrições à publicidade; informações educativas sobre os malefícios à saúde; proibição de fumar em ambientes públicos; proibição da comercialização para menores de idade; elevação dos preços dos produtos; estímulos aos produtores de tabaco para migrarem a outras produções alternativas e instituição de serviços para o tratamento de fumantes.

Sua aplicação no Brasil é coordenada pelo Instituto Nacional do Câncer (INCA), mas depende do esforço de todos - autoridades públicas federais, estaduais e municipais. E exercem importante papel as famílias, os profissionais das áreas de saúde e de educação.[51]

No Brasil, os gastos com o tabagismo não são desprezíveis, sendo que fumantes de cigarros industrializados gastam, em média, R$ 78,43 por mês com cigarros, sendo que os homens (R$ 89,27) gastam mais que as mulheres (R$ 62,80). Propagandas de advertências ao uso do tabaco em pontos de venda são mais observadas por fumantes em comparação às propagandas em eventos esportivos, onde fumantes e não fumantes têm a mesma percepção. Em contrapartida,

campanhas contra o fumo veiculadas em televisão ou rádio são percebidas pela grande maioria dos fumantes. Taxa de percepção semelhante é observada com os avisos nas embalagens dos maços de cigarro. Os rótulos causam menos impacto na região Norte e mais impacto no Sudeste e Centro-Oeste.[17, 53, 54]

Foi realizado um levantamento com 30 países europeus que revelou serem as medidas de maior impacto na cessação do tabagismo: a elevação do preço dos produtos relacionados ao tabaco, campanhas informativas sobre os riscos, proibição da publicidade, advertências nos rótulos dos produtos e tratamento para os dependentes.[51]

Por meio da demonstração de dados de estudos internacionais e nacionais, podemos concluir que o tabagismo é uma pandemia que deve ser agressivamente combatida através de esforços das diversas instituições governamentais e dos profissionais de saúde. Estudos epidemiológicos devem ser realizados regularmente para atualização dos dados dos diversos tipos de populações-alvo para que sejam instituídas políticas direcionadas para cada grupo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BTS statement on malignant mesothelioma in the UK, 2007. Thorax 2007;62 Suppl 2:ii1-ii19
2. Borio, G. The tobacco timeline. New York: Tobacco.org; 2003. www.tobacco.org/resources/history.
3. Ministério da Saúde, Instituto Nacional de Câncer (Inca), Coordenação de Prevenção e Vigilância (Conprev). \abordagem e tratamento do Fumante - Consenso 2001. Rio de Janeiro, Brasil: 2001..
4. World Health Organization.WHO Report on the Global Tobacco Epidemic, 2009. Geneva: 2009.
5. World Health Organization.WHO Report on the Global Tobacco Epidemic, 2008. Geneva: 2008.
6. Glynn T, Seffrin JR, Brawley OW, Grey N, Ross H. The globalization of tobacco use: 21 challenges for the 21st century. CA Cancer J Clin;60:50-61.
7. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PLoS Med 2006;3:e442.
8. U.S. Centers for Disease Control and Prevention. Global youth tobacco survey 2000 - 2007. Atlanta, U.S. Centers for Disease Control and Prevention (www.cdc.gov).
9. Hendrick D. Occupacional lung disease: a clinician's view. Imaging 2003;15:1-10.
10. Gilmore A, Pomerleau J, McKee M, et al. Prevalence of smoking in 8 countries of the former Soviet Union: results from the living conditions, lifestyles and health study. Am J Public Health 2004;94:2177-87.
11. de Beyer J, Lovelace C, Yurekli A. Poverty and tobacco. Tob Control 2001;10:210-1.
12. Women and the Tobacco Epidemic: Challenges for the 21st Century. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2001.
13. Fiore MC, Baker TB. Stealing a march in the 21st century: accelerating progress in the 100-year war against tobacco addiction in the United States. Am J Public Health 2009;99:1170-5.
14. World Health Organization. World no tobacco day 2004 materials. Geneva, World Health Organization, 2004.
15. Monteiro CA, Cavalcante TM, Moura EC, Claro RM, Szwarcwald CL. Population-based evidence of a strong decline in the prevalence of smokers in Brazil (1989-2003). Bull World Health Organ 2007;85:527-34.
16. Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. VIGITEL 2006. www.portalsaude.gov.br.
17. www.ibge.gov.br.
18. www.inca.gov.br.
19. Moura EC, Malta DC, Morais Neto OL, Monteiro CA. Prevalence and social distribution of risk factors for chronic noncommunicable diseases in Brazil. Rev Panam Salud Publica. 2009;26(1):17–22.
20. IBGE, Diretoria de Pesquisa, Coordenação de Trabalho e rendimento, Pesquisa Nacional por Amostras de domicílios de 2008.
21. Smith DR, Leggat PA. An international review of tobacco smoking in the medical profession: 1974-2004. BMC Public Health 2007;7:115.
22. Nelson DE, Giovino GA, Emont SL, et al. Trends in cigarette smoking among US physicians and nurses. JAMA 1994;271:1273-5.
23. Nelson DE, Emont SL, Brackbill RM, Cameron LL, Peddicord J, Fiore MC. Cigarette smoking prevalence by occupation in the United States. A comparison between 1978 to 1980 and 1987 to 1990. J Occup Med 1994;36:516-25.
24. Adriaanse H, van Reek J, Metsemakers J. Smoking behaviour of Dutch general practitioners in the period 1977-1983. Scand J Prim Health Care 1986;4:151-6.
25. Adriaanse H, Halfens R, Drop MJ, van Reek J. Physicians, smoking, and health in the Netherlands. N Y State J Med 1985;85:394-5.
26. An LC, Bernhardt TS, Bluhm J, et al. Treatment of tobacco use as a chronic medical condition: primary care physicians' self-reported practice patterns. Prev Med 2004;38:574-85.
27. Kenna GA, Wood MD. The prevalence of alcohol, cigarette and illicit drug use and problems among dentists. J Am Dent Assoc 2005;136:1023-32.
28. Young JM, Ward JE. Declining rates of smoking among medical practitioners. Med J Aust 1997;167:232.
29. Davies PD, Rajan K. Attitudes to smoking and smoking habit among the staff of a hospital. Thorax 1989;44:378-81.
30. Pizzo AM, Chellini E, Grazzini G, Cardone A, Badellino F. Italian general practitioners and smoking cessation strategies. Tumori 2003;89:250-4.
31. Ohida T, Sakurai H, Mochizuki Y, et al. Smoking prevalence and attitudes toward smoking among Japanese physicians. JAMA 2001;285:2643-8.
32. Josseran L, King G, Guilbert P, Davis J, Brucker G. Smoking by French general practitioners: behaviour, attitudes and practice. Eur J Public Health 2005;15:33-8.
33. Parna K, Rahu K, Rahu M. Smoking habits and attitudes towards smoking among Estonian physicians. Public Health 2005;119:390-9.
34. Parna K, Rahu K, Barengo NC, et al. Comparison of knowledge, attitudes and behaviour regarding smoking among Estonian and Finnish physicians. Soz Praventivmed 2005;50:378-88.
35. Hodgetts G, Broers T, Godwin M. Smoking behaviour, knowledge and attitudes among Family Medicine physicians and nurses in Bosnia and Herzegovina. BMC Fam Pract 2004;5:12.
36. Gunes G, Karaoglu L, Genc MF, Pehlivan E, Egri M. University hospital physicians' attitudes and practices for smoking cessation counseling in Malatya, Turkey. Patient Educ Couns 2005;56:147-53.
37. Polyzos A, Gennatas C, Veslemes M, Daskalopoulou E, Stamatiadis D, Katsilambros N. The smoking-cessation promotion practices of physician smokers in Greece. J Cancer Educ 1995;10:78-81.

38. Sarkar D, Dhand R, Malhotra A, Malhotra S, Sharma BK. Perceptions and attitude towards tobacco smoking among doctors in Chandigarh. Indian J Chest Dis Allied Sci 1990;32:1-9.
39. Li HZ, Fish D, Zhou X: Increase in cigarette smoking and decline of anti-smoking counselling among Chinese physicians: 1987-1996. Health Prom Int 1999, 14:123-131
40. Tobacco Atlas, 3rd. edition. World Health Organization, 2009.
41. Zanetti F, Gambi A, Bergamaschi A, et al. Smoking habits, exposure to passive smoking and attitudes to a non-smoking policy among hospital staff. Public Health 1998;112:57-62.
42. Smith DR, Wei N, Zhang YJ, Wang RS. Tobacco smoking habits among a cross-section of rural physicians in China. Aust J Rural Health 2006;14:66-71.
43. Tapia-Conyer R, Cravioto P, de la Rosa B, Galvan F, Garcia-de la Torre G, Kuri P. Cigarette smoking; knowledge and attitudes among Mexican physicians. Salud Publica Mex 1997;39:507-12.
44. Kawane H, Soejima R: Smoking among doctors in a medical school hospital. Kawasaki Med J 1996, 22:211-216.
45. Lacroix, A.Z., Lang, J., Scherr, P., Wallace, R.B., Cornoni-Huntley, J., Berkman, L, et al. Smoking and mortality among older men and women in three communities. N Engl J Med. 1991; 324(23):1619-25.
46. David, R.A., Lapin, P., Chin, J., Preston, J.A., Smoking patterns among seniors and the medicare stop smoking program. J Am Geriatr Soc. 2002;50:1689-97.
47. McGhee SM, Ho LM, Lapsley HM, et al. Cost of tobacco-related diseases, including passive smoking, in Hong Kong. Tob Control 2006;15:125-30.
48. World Health Organization. Tobacco: deadly in any form or disguise. Geneva, World Health Organization, 2006.
49. Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Instituto Nacional do Câncer (Inca), Coordenação de Prevenção e Vigilância (Conprev). Inquérito domiciliar sobre comportamentos de risco e morbidade referida de doenças e agravos não transmissíveis: Brasil, 15 capitais e Distrito federal. rio de Janeiro, 2004.
50. Knishkowy, B. Amitai, Y. Water-pipe (narghile) smoking: an emerging health risk behavior. Pediatrics. 2005; 116(1):e113-9.
51. Santos, U. P., Fernandes, F.L.A., Prado, G.F., Medeiros Neto, A.H., Carvalho, N.S.S. Tabagismo: Riscos, Prevenção e tratamento. In: Martins M.A. e cols, Eds. Clínica Médica 2008; pg 108-126.
52. Jarvis MJ. Why people smoke. BMJ 2004;328:277-9.
53. Pesquisa Especial de Tabagismo em pessoas de 15 anos ou mais de idade - PETab, Global Adult Tobacco Survey -GATS - proposta brasileira, 2008.
54. Global Tabacco Surveillance System (GTSS). Global Adult Tabacco Survey (GATS). Quality assurance: guidelines and documentation. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention - CDC, 2009.

Elisa Maria Siqueira Lombardi
elisasjbv@hotmail.com

Tabaco e Câncer

Autores: Ilka Lopes Santoro[1]; Dr Sérgio Jamnik[2]

Serviço: Universidade Federal de São Paulo

[1]Professora Afiliada da disciplina de Pneumologia
[2]Médico da Disciplina de Pneumologia

EPIDEMIOLOGIA

A globalização do hábito tabagístico começou há mais de 500 anos, após o descobrimento das Américas, mas há menos que 50 anos que foi estabelecida a sua relação com problemas de saúde pública desde doenças, morte e prejuízo econômico em conseqüência a doenças tabacos-dependentes[1]. O que começou como uma curiosidade na Europa rapidamente se tornou um prazer para os usuários, seguido por um prazer necessário (dependência causada pela nicotina), e então uma fonte econômica para todos aqueles envolvidos na distribuição e comercialização do tabaco.

É difícil identificar o ponto específico do conhecimento no qual se estabeleceu de forma inexorável a relação nexo-causal (uso do tabaco e a doença por ele causada) entre tabaco e câncer. Muitos acreditam que foram estudos realizados na Alemanha nos anos 30 e início dos anos 40 do século passado, que culminaram com o estudo de Doll e Hill publicado em 1950[2-4], que marcaram de forma cientificamente inquestionável que o uso do tabaco era fonte de morte e doenças em humanos.

Atualmente, há em torno de 1,3 milhões de usuários de tabaco no mundo. Mais de 14500 mortes por dia são atribuídas ao seu uso, além do fato que muitas vezes essas pessoas adoecem em sua consequência.[1] Em 2000, 5 milhões de mortes prematuras foram atribuídas ao tabaco.[5] A Organização Mundial da Saúde projetou que para o ano de 2030 as mortes secundárias ao tabaco serão da ordem de 3 milhões/por ano em países industrializados e de 7 milhões/por ano em países em desenvolvimento.[5]

O uso do tabaco é responsável por pelo menos 23,9% de todas as mortes por câncer (33,4% em homens e 9,6% em mulheres).[6] As mortes por doenças tabaco-dependentes podem ser classificadas em 5 categorias: doenças vasculares, doenças respiratórias, cânceres relacionados ao hábito tabagístico relatados pelo *Surgeon general's report* de 2004[7] (câncer de lábio, cavidade oral, faringe, laringe, esôfago, pâncreas, cervix uterino, rim, bexiga, estomago, traquéia e pulmão e leucemia mielóide aguda, e alguns casos raros de câncer como nasofaringe, cavidade nasal, e paranasal); outros cânceres e outras causas.

No Brasil, as estimativas para o ano de 2010 apontam para a ocorrência de 489.270 casos novos de câncer, e são esperados 236.240 casos novos para o sexo masculino e 253.030 para sexo feminino. Os tipos mais incidentes, à exceção do câncer de pele do tipo não-melanoma, serão os cânceres de próstata e de pulmão no sexo masculino e os cânceres de mama e do colo do útero no sexo feminino, acompanhando o mesmo perfil da magnitude observada para a América Latina. Quanto ao câncer de pulmão, o número de casos novos estimados para o Brasil no ano de 2010 será de 17.800 entre homens e de 9.830 nas mulheres. Estes valores correspondem a um risco estimado de 18 casos novos a cada 100 mil homens e 10 para cada 100 mil mulheres. Na região Sudeste o câncer de pulmão em homens é o segundo mais freqüente e entre as mulheres, é o quarto.[8]

INFLAMAÇÃO E CÂNCER DE PULMÃO

Sem a exposição aos carcinógenos do tabaco o câncer de pulmão seria, provavelmente, uma doença relativamente rara. O hábito tabagístico é o mais importante fator de risco para o desenvolvimento do câncer de pulmão.[9, 10] Sabe-se que em países com alta prevalência de tabagismo, em torno de 90% dos cânceres de pulmão diagnosticados são atribuídos ao hábito tabagístico[1], e esse aumento é proporcional à intensidade e ao número de anos de história tabagística. Comparados com os não fumantes, os tabagistas têm cerca de 20 a 30 vezes mais risco de desenvolver câncer de pulmão.[9,11] Em geral, as taxas de incidência em um determinado país refletem seu consumo de cigarros.

Os mecanismos biológicos pelos quais as toxinas do tabaco causam o câncer são complexos e não estão totalmente entendidos, mas os carcinógenos na fumaça do cigarro podem não apenas agir como indutores genéticos, mas também como promotores da progressão da doença.[12,13]

O tabaco induz campos de resposta inflamatória em um conjunto de células não-reguladas, citoquinas e fatores de crescimento que são indutores do desenvolvimento de ambos: doença pulmonar obstrutiva crônica e câncer de pulmão. A inflamação parece ter papel importante na patogênese da neoplasia de pulmão e para sua melhor compreensão precisamos considerar o que está acontecendo no micro-ambiente do tumor e quais as vias inflamatórias envolvidas no processo.[10]

O epitélio respiratório da árvore traqueobrônquica de fumantes freqüentemente contem lesões pré-malígnas multifocais, os chamados campos de cancerização.[14, 15] E essas lesões podem persistir por muitos anos após a cessação do tabagismo.[16] As alterações induzidas pela fumaça do cigarro na expressão gênica e função celular não estão confinadas ao epitélio da via aérea pulmonar mas tem sido também referida no epitélio nasal, bucal[17], macrófagos alveolares[18] e sangue

periférico.[19] Novos estudos empregando instrumentos como a genômica, proteômica e imagem estão em andamento para investigar a teoria do campo de cancerização. Assim, uma refinada definição da inflamação pulmonar e da pré-malignidade irão garantir novas oportunidades para avançar na avaliação de risco e prevenção.

CESSAÇÃO DO TABAGISMO ANTES DO DIAGNÓSTICO DE CÂNCER

Uma importante coorte sobre mortalidade em mulheres devido ao cigarro foi iniciada em 1976, onde 121.700 enfermeiras, de 11 estados americanos responderam a um questionário sobre história médica e fatores de risco para câncer, doença cardíaca e outras doenças.[20] Desde aquela data os dados são atualizados a cada dois anos, e resultados interessantes e esclarecedores foram publicados recentemente. Em 1980, a coorte contava com 104.519 mulheres e suas características, em relação ao hábito tabagístico, era 45,7% de nunca-fumantes, 26% de ex-fumantes e 28,3% fumantes atuais e em 2002 apenas 8% das enfermeiras vivas eram fumantes ativas.[21] Após 22 anos de acompanhamento foi descrito aumento de risco de mortalidade total e causa-específica associado com o estado de fumante atual e a idade de início do tabagismo, comparado com o nunca-fumante, bem como a diminuição do risco associado à cessação do tabagismo comparado com fumantes atuais. De um total de 12483 mortes ocorridas nessa coorte, 4485 (35,9%) foi em nunca-fumantes, 3602 (28,9) entre as fumantes atuais e 4396 (35,2) entre ex-fumantes. Houve 759 mortes por doenças respiratórias com 163 devido à doença pulmonar obstrutiva crônica e 1237 por câncer de pulmão. Adicionalmente, 2104 mortes aconteceram secundariamente a cânceres tabacos-dependentes.[21]

Ainda referente à coorte da mortalidade devido ao tabagismo foi observada uma significante redução de 13% no risco de todas as causas de mortalidade nos primeiros cinco anos pós cessar o tabagismo, e o excesso de risco atinge o nível de nunca-fumante após 20 anos de cessação do tabagismo. O declínio mais rápido de risco, após cinco anos de cessação do tabagismo, foi observado para mortes por doenças vasculares (doença coronariana e cerebrovascular) quando comparadas com as outras causas de morte. Para doença respiratória, uma redução de 18% do risco de morte foi observada entre cinco a dez anos após-cessação do tabagismo e atingiu o nível de nunca-fumante 20 anos após. Para câncer de pulmão também foi observada uma significante redução de risco de morte nos primeiros cinco anos, mas o excesso de risco de morte por câncer de pulmão não desapareceu em 30 anos, ou seja, não voltou para os mesmos níveis do nunca-fumante. Ex-fumantes, há 20 até 30 anos, tiveram 87% de redução em risco para mortalidade por neoplasia de pulmão comparado com fumante atual (HR = 0,13; CI 95% = 0,10-0,18), e ex-fumantes com mais de 30 anos de cessação do tabagismo tiveram uma diminuição de 93% (HR = 0,007; CI 95%= 0,05-0,10). (Nurse). Parar de fumar antes do diagnóstico reduz o risco de desenvolver todos os principais tipos histológicos de carcinoma de pulmão; a maior redução é vista no carcinoma indiferenciado de células pequenas e carcinoma espinocelular.[21, 22]

Como era esperado, fumar esteve associado com um aumento de risco de causa específica de mortalidade com HRs de 8 a 14 vezes, sendo maior para mortalidade por neoplasia do pulmão e doença pulmonar obstrutiva crônica comparada com a mortalidade total. Ha relação entre o aumento de risco de morte-específica com o aumento do número de cigarros fumados por dia.

CESSAÇÃO DO TABAGISMO APÓS O DIAGNÓSTICO DE CÂNCER

Apesar de vários estudos comprovarem os benefícios de parar de fumar para pacientes com câncer, muitos profissionais de saúde não estão suficientemente convencidos dessas vantagens e acreditam que é muito tarde para parar. Por outro lado, muitos oncologistas são relutantes para encorajá-los a parar de fumar após o diagnóstico de câncer porque eles têm medo da repercussão psicológica para o paciente, com um possível aumento da sensação de culpa e estresse.[23]

Se lembrarmos que o primeiro passo para uma boa relação médico-paciente com câncer é contar o que é sabido sobre sua doença e como o paciente pode lutar contra ela, assim devemos comunicar ao paciente o quão importante é parar de fumar em sua situação particular. O impacto de parar de fumar no prognóstico e na qualidade de vida do paciente com câncer é importante e bem conhecido em oncologia, como descritos por alguns estudos se seguem:

• Para todos os tipos de cânceres, não-fumantes e ex-fumantes têm melhor qualidade de vida que o fumante atual, e a qualidade de vida diminui à medida que a intensidade de fumo aumenta[23];

• Câncer de pulmão: O efeito da cessação do tabagismo no diagnóstico de carcinoma de pulmão de células pequenas e de células não-pequenas é bem estabelecido, tanto na redução da progressão e quanto na redução da mortalidade pela doença. Além do que a manutenção do hábito de fumar aumenta o risco de um segundo tumor.[24, 25] Pacientes que param de fumar experimentam diminuição de fadiga, da falta de ar, bem como aumentam o nível de atividade física, e melhoram o sono e humor.[26]

• Câncer de cabeça e pescoço: cessação do tabagismo diminui a possibilidade de um segundo tumor tabaco-dependente.[27] Fumantes atuais têm escores maiores em vários domínios do SF-36 (aspectos físicos, estado geral de saúde, vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais) em relação aos não-fumantes, portanto pior qualidade de vida.[28]

• Carcinoma renal de células claras: fumantes têm um risco 31% maior de morrer comparado com não-fumantes.[29]

• Linfoma de Hodgkin: fumar aumenta o risco associado com quimioterapia e radioterapia.[30]

• Linfoma Não-Hodgkin: manutenção do hábito tabagístico leva a alto risco de morte e baixa sobrevida.[31]

• Câncer de mama: fumante atual tem aumentado o risco de um segundo câncer primário em pulmão após radioterapia de mama e pior prognóstico da doença.[32]

• Parar de fumar também é importante para todos os pacientes que serão submetidos à cirurgia[33] embora ainda não tenha sido possível determinar o período ótimo para parar de

fumar no pré-operatório.

Portanto, assumindo que a associação entre a cessação de tabagismo e o risco de todas as causas de mortalidade representa uma relação causal, e que isso não foi devido a viés ou variáveis confundidoras, há pelo menos duas explicações plausíveis: ou a cessação de tabagismo diminui o risco de morte devido a outras causas de morte como doenças cardiovasculares, ou pode diminuir o risco de progressão e morte pelo câncer.[23]

Baseado no fato que parar de fumar está relacionado com redução de risco de progressão da doença e melhora da qualidade de vida, o tratamento para controle do hábito tabagístico em pacientes portadores de câncer em estádios precoces da doença pode ter um importante papel na prevenção secundária, e ser custo-efetivo neste grupo.

Concluindo, uma aliança entre as vítimas da dependência de tabaco e os profissionais de saúde pode ser o grande acontecimento na luta contra a epidemia tabagística.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Glynn T, Seffrin JR, Brawley OW, Grey N, Ross H. The globalization of tobacco use: 21 challenges for the 21st century. CA Cancer J Clin 2010; 60:50-61.
2. Wynder EL, Graham EA. Tobacco smoking as a possible etiologic factor in bronchiogenic carcinoma; a study of 684 proved cases. J Am Med Assoc 1950; 143:329-36.
3. Doll R, Hill AB. Smoking and carcinoma of the lung; preliminary report. Br Med J 1950; 2:739-48.
4. SMOKING and health; joint report of the Study Group on Smoking and Health. Science 1957; 125:1129-33.
5. Ezzati M, Lopez AD. Estimates of global mortality attributable to smoking in 2000. Lancet 2003; 362:847-52.
6. Boffetta P, Tubiana M, Hill C, Boniol M, Aurengo A, Masse R, et al. The causes of cancer in France. Ann Oncol 2009; 20:550-5.
7. US Department of Health and Human Services. The health consequences of smoking: a report of the Surgeon General. Washington DC: US Dept of Health and Human Services, Center of Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2004.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Estimativa 2010: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer. Rio de Janeiro; 2009.
9. Youlden DR, Cramb SM, Baade PD. The International Epidemiology of Lung Cancer: geographical distribution and secular trends. J Thorac Oncol 2008; 3:819-31.
10. Walser T, Cui X, Yanagawa J, Lee JM, Heinrich E, Lee G, et al. Smoking and lung cancer: the role of inflammation. Proc Am Thorac Soc 2008; 5:811-5.
11. Proctor RN. Tobacco and the global lung cancer epidemic. Nat Rev Cancer 2001; 1:82-6.
12. Engels EA. Inflammation in the development of lung cancer: epidemiological evidence. Expert Rev Anticancer Ther 2008; 8:605-15.
13. Sato M, Shames DS, Gazdar AF, Minna JD. A translational view of the molecular pathogenesis of lung cancer. J Thorac Oncol 2007; 2:327-43.
14. Auerbach O, Stout AP, Hammond EC, Garfinkel L. Changes in bronchial epithelium in relation to cigarette smoking and in relation to lung cancer. N Engl J Med 1961; 265:253-67.
15. Wistuba, II. Genetics of preneoplasia: lessons from lung cancer. Curr Mol Med 2007; 7:3-14.
16. Wistuba, II, Lam S, Behrens C, Virmani AK, Fong KM, LeRiche J, et al. Molecular damage in the bronchial epithelium of current and former smokers. J Nat Cancer Inst 1997; 89:1366-73.
17. Sridhar S, Schembri F, Zeskind J, Shah V, Gustafson AM, Steiling K, et al. Smoking-induced gene expression changes in the bronchial airway are reflected in nasal and buccal epithelium. BMC Genomics 2008; 9:259.
18. Stearman RS, Dwyer-Nield L, Grady MC, Malkinson AM, Geraci MW. A macrophage gene expression signature defines a field effect in the lung tumor microenvironment. Cancer Res 2008; 68:34-43.
19. Charles PC, Alder BD, Hilliard EG, Schisler JC, Lineberger RE, Parker JS, et al. Tobacco use induces anti-apoptotic, proliferative patterns of gene expression in circulating leukocytes of Caucasian males. BMC Med Genomics 2008; 1:38.
20. Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Manson JE, Rosner B, et al. Smoking cessation in relation to total mortality rates in women. A prospective cohort study. Ann Intern Med 1993; 119:992-1000.
21. Kenfield SA, Stampfer MJ, Rosner BA, Colditz GA. Smoking and smoking cessation in relation to mortality in women. Jama 2008; 299:2037-47.
22. Khuder SA, Mutgi AB. Effect of smoking cessation on major histologic types of lung cancer. Chest 2001; 120:1577-83.
23. Mazza R, Lina M, Boffi R, Invernizzi G, De Marco C, Pierotti M. Taking care of smoker cancer patients: a review and some recommendations. Ann Oncol 2010.
24. Tucker MA, Murray N, Shaw EG, Ettinger DS, Mabry M, Huber MH, et al. Second primary cancers related to smoking and treatment of small-cell lung cancer. Lung Cancer Working Cadre. J Nat Cancer Inst 1997; 89:1782-8.
25. Ou SH, Ziogas A, Zell JA. Prognostic factors for survival in extensive stage small cell lung cancer (ED-SCLC): the importance of smoking history, socioeconomic and marital statuses, and ethnicity. J Thorac Oncol 2009; 4:37-43.
26. Garces YI, Yang P, Parkinson J, Zhao X, Wampfler JA, Ebbert JO, et al. The relationship between cigarette smoking and quality of life after lung cancer diagnosis. Chest 2004; 126:1733-41.
27. Garces YI, Schroeder DR, Nirelli LM, Croghan GA, Croghan IT, Foote RL, et al. Second primary tumors following tobacco dependence treatments among head and neck cancer patients. Am J Clin Oncol 2007; 30:531-9.
28. Duffy SA, Terrell JE, Valenstein M, Ronis DL, Copeland LA, Connors M. Effect of smoking, alcohol, and depression on the quality of life of head and neck cancer patients. Gen Hosp Psychiatry 2002; 24:140-7.
29. Parker A, Lohse C, Cheville J, Leibovich B, Igel T, Blute M. Evaluation of the association of current cigarette smoking and outcome for patients with clear cell renal cell carcinoma. Int J Urol 2008; 15:304-8.
30. Lorigan P, Radford J, Howell A, Thatcher N. Lung cancer after treatment for Hodgkin's lymphoma: a systematic review. Lancet Oncol 2005; 6:773-9.
31. Talamini R, Polesel J, Spina M, Chimienti E, Serraino D, Zucchetto A, et al. The impact of tobacco smoking and alcohol drinking on survival of patients with non-Hodgkin lymphoma. Int J Cancer 2008; 122:1624-9.
32. Kaufman EL, Jacobson JS, Hershman DL, Desai M, Neugut AI. Effect of breast cancer radiotherapy and cigarette smoking on risk of second primary lung cancer. J Clin Oncol 2008; 26:392-8.
33. Theadom A, Cropley M. Effects of preoperative smoking cessation on the incidence and risk of intraoperative and postoperative complications in adult smokers: a systematic review. Tob Control 2006; 15:352-8.

Prof Dra Ilka Lopes Santoro
ilka@pneumo.epm.br

Escolha alcançar e manter o controle[1]

Seretide®

xinafoato de salmeterol
propionato de fluticasona

Spray HFA com contador DOSE A DOSE[2]

- **Reduz** em **57%** as **exacerbações** em comparação com formoterol+budesonida[4]
- A opção terapêutica **segura**, inclusive para **crianças de 4 a 11 anos**[5]
- É a **terapia combinada** que provou alcançar e manter o controle da asma definido pelo GINA[1]

Spray:[2] 25/50 mcg 25/125 mcg 25/250 mcg	**Diskus:**[3] 50/100 mcg 50/250 mcg 50/500 mcg

Com Seretide®, a asma não detém seu paciente

Referências bibliográficas: 1 - BATEMAN, ED. *et al.* Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control, study. Am J Respir Crit Care Med, 170(8): 836-44, 2004. **2 - Seretide® Spray** (xinafoato de salmeterol/propionato de fluticasona). Bula do produto. **3 - Seretide® Diskus** (xinafoato de salmeterol/propionato de fluticasona). Bula do produto. **4 - DAHL, R. *et al.*** EXCEL: A randomised trial comparing salmeterol/fluticasone propionate and formoterol/budesonide combinations in adults with persistent asthma. Respir Med, 100(7): 1152-62, 2006. **5 - KRAMER, JM.** Balancing the benefits and risks of inhaled long-acting beta-agonists — the influence of values. N Engl J Med, 360(16): 1592-5, 2009.

O uso de Seretide® é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida a qualquer componente da fórmula. Aconselha-se cautela ao coadministrar inibidores potentes do CYP3A4 (p.ex., cetoconazol).

A minibula encontra-se no interior desta edição.

Material de divulgação exclusiva para profissionais de saúde habilitados a prescrever ou dispensar medicamentos. Recomenda-se a leitura da bula e da monografia do produto antes da prescrição de qualquer medicamento. Mais informações à disposição sob solicitação ao Serviço de Informação Médica (DDG 0800 701 22 33 ou http://www.sim-gsk.com.br).

REPENSE SER182009 – FEV/10

SIM Serviço de Informação Médica
0800 701 22 33 - www.sim-gsk.com.br

www.gsk.com.br
Estrada dos Bandeirantes, 8.464 • Jacarepaguá
Rio de Janeiro • RJ • CEP 22783-110
CNPJ 33247 743/0001-10

gsk GlaxoSmithKline

Seretide®

xinafoato de salmeterol
propionato de fluticasona

Apresentações: Seretide® é apresentado em dois inaladores distintos: **Seretide® DISKUS e Seretide® SPRAY**, ambos para inalação oral apenas. **Seretide® DISKUS** é apresentado na forma de pó, acondicionado em um dispositivo plástico em forma de disco, contendo um strip com 60 doses. O Diskus é lacrado em um invólucro laminado metálico que deve ser aberto apenas quando o medicamento for usado pela primeira vez. Possui as seguintes apresentações: 50/100 mcg; 50/250 mcg; 50/500 mcg. **Composição:** cada dose contém: **Seretide® DISKUS** 50/100 xinafoato de salmeterol 72,5 mcg (equivalente a 50 mcg de salmeterol); propionato de fluticasona 100 mcg. **Seretide® DISKUS** 50/250 xinafoato de salmeterol 72,5 mcg (equivalente a 50 mcg de salmeterol); propionato de fluticasona 250 mcg. **Seretide® DISKUS** 50/500 xinafoato de salmeterol 72,5 mcg (equivalente a 50 mcg de salmeterol); propionato de fluticasona 500 mcg. **Excipiente:** lactose qsp 1 dose. **Seretide® SPRAY** é um aerossol para inalação, consistindo de uma suspensão de salmeterol e propionato de fluticasona no propelente HFA134A (sem CFC). A suspensão está contida em um recipiente de liga de alumínio lacrado com uma válvula medidora, contendo 120 doses. **Possui as seguintes apresentações:** 25/50 mcg; 25/125mcg; 25/250mcg. **Composição:** cada dose contém: **Seretide® SPRAY** 25/50 xinafoato de salmeterol 36,3 mcg (equivalente a 25 mcg de salmeterol); propionato de fluticasona 50 mcg; propelente HFA134A qsp 75mg. **Seretide® SPRAY** 25/125 xinafoato de salmeterol 36,3 mcg (equivalente a 25 mcg de salmeterol); propionato de fluticasona 125 mcg; propelente HFA 134A qsp 75 mg. **Seretide® SPRAY** 25/250 xinafoato de salmeterol 36,3 mcg (equivalente a 25 mcg de salmeterol); propionato de fluticasona 250 mcg; propelente HFA 134A qsp 75 mg. **Indicações: Seretide®** está indicado no tratamento das doenças obstrutivas reversíveis do trato respiratório, incluindo asma, em adultos e crianças, e no tratamento de manutenção da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), incluindo bronquite crônica e enfisema pulmonar, e foi demonstrado que reduz a mortalidade resultante de todas as causas. **Doses recomendadas: Seretide®** deve ser utilizado regularmente, mesmo quando os pacientes estejam assintomáticos. Pacientes devem ser reavaliados regularmente a fim de manter a concentração de **Seretide®** na faixa ótima. Adultos e adolescentes acima de 12 anos: **Seretide® DISKUS:** uma inalação de 50/100, 50/250 ou 50/500 mcg de salmeterol/propionato de fluticasona, duas vezes ao dia. Para o tratamento da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) na dose 50 mcg/500 mcg, duas vezes ao dia, foi demonstrado que o **Seretide®** reduz a mortalidade por todas as causas. **Seretide® SPRAY:** duas inalações de 25/50, 25/125 ou 25/250 mcg de salmeterol/propionato de fluticasona, duas vezes ao dia. **Crianças acima de 4 anos: Seretide® DISKUS:** uma inalação de 50/100 mcg de salmeterol/propionato de fluticasona, duas vezes ao dia. **Seretide® SPRAY:** duas inalações de 25/50 mcg de salmeterol/propionato de fluticasona, duas vezes ao dia. **Contraindicações:** o uso de **Seretide®** é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida a qualquer componente da fórmula. **Precauções: Seretide®** não deve ser usado no alívio dos sintomas agudos. Nessa circunstância, deve ser utilizado um broncodilatador de ação rápida (salbutamol, por exemplo). O paciente deve ser avisado para manter sua medicação de alívio sempre disponível. Quando a dose usual de **Seretide®** torna-se ineficaz no controle das doenças obstrutivas reversíveis das vias respiratórias, o paciente deve ser reavaliado pelo médico e, caso seja necessário, a administração sistêmica de corticosteroides e/ou antibióticos, em casos de infecção, deve ser efetuada. A deterioração súbita e progressiva do controle da asma é potencialmente perigosa e deve ser avaliada a necessidade de aumento da dose de corticosteroide. O tratamento com **Seretide®** não deve ser suspenso abruptamente. Como com toda e qualquer medicação que contenha corticosteroides, **Seretide®** deve ser administrado com cautela a pacientes portadores de tuberculose pulmonar ativa ou quiescente. Broncodilatadores adrenérgicos devem ser prescritos com cautela a pacientes portadores de tireotoxicose. Verificou-se um aumento da notificação de pneumonia em estudos de pacientes com DPOC que receberam salmeterol/propionato de fluticasona. Efeitos cardiovasculares, como aumento da pressão sanguínea sistólica e frequência cardíaca, podem ocasionalmente ser observados. Pode ocorrer uma diminuição passageira do potássio sérico. Efeitos sistêmicos podem ocorrer com quaisquer corticosteroides inalatórios, especialmente quando altas doses são prescritas por longos períodos. No entanto, esses efeitos são menos prováveis de ocorrer do que com o uso de corticosteroides orais. Alguns efeitos sistêmicos prováveis incluem supressão adrenal, retardo no crescimento de crianças e de adolescentes, diminuição na densidade óssea, catarata e glaucoma. Pacientes sob transferência de terapia com esteroides orais para via inalatória necessitam de cuidado especial e de monitorização regular da função adrenocortical. A suspensão da terapia sistêmica deve ser gradual e pacientes podem necessitar de terapia complementar com corticosteróides em caso de crise. Houve relatos raros de aumento nos níveis de glicose sanguínea. Foi demonstrado um aumento significativo das mortes relacionadas à asma em pacientes que receberam xinafoato de salmeterol (estudo SMART). **Interações medicamentosas:** sob circunstâncias normais, baixas concentrações plasmáticas do propionato de fluticasona são alcançadas após inalação. Portanto, é improvável a ocorrência de interações medicamentosas clinicamente significativas. O uso concomitante com ritonavir deve ser evitado. Aconselha-se cautela ao coadministrar inibidores potentes do CYP3A4 (p. ex., cetoconazol), pois pode aumentar a exposição sistêmica à fluticasona. Da mesma forma, pode haver aumento significativo da concentração plasmática de salmeterol. Isso pode levar a um prolongamento do intervalo QTc. A segurança do uso de salmeterol e de propionato de fluticasona durante a gravidez não foi estabelecida. **Reações adversas:** candidíase de boca e garganta, pneumonia em pacientes com DPOC, cefaleia, irritação na garganta, rouquidão, reações cutâneas de hipersensibilidade, angioedema, sintomas respiratórios e reações anafiláticas, síndrome de Cushing, hiperglicemia, ansiedade, distúrbios do sono, mudanças comportamentais. Arritmias cardíacas, como fibrilação atrial, taquicardia supraventricular e extrassístoles, podem ocorrer, normalmente em pacientes suscetíveis. Como em outras terapias inalatórias, pode ocorrer broncoespasmo paradoxal, com aumento na dificuldade de respirar, após a dose. Esse quadro deve ser imediatamente revertido com o uso de um broncodilatador de ação rápida e o uso de **Seretide®** deve ser interrompido. **Superdosagem:** não existem relatos de superdosagem com o uso de **Seretide®**. Os sintomas de superdosagem para o salmeterol são tremor, enxaqueca e taquicardia. A inalação de propionato de fluticasona em doses muito acima daquelas recomendadas pode levar à supressão temporária da função adrenal. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. Reg. MS 1.0107.0230. mBL_Seretide_disk_spra_GDS 26 IPI12_v1 e GDS24_IPI12_v3**

O uso de Seretide® é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida a qualquer componente da fórmula. Aconselha-se cautela ao coadministrar inibidores potentes do CYP3A4 (p.ex., cetoconazol).

Material de distribuição exclusiva para profissionais de saúde habilitados a prescrever ou dispensar medicamentos. Recomenda-se a leitura da bula e da monografia do produto antes da prescrição de qualquer medicamento. Mais informações à disposição sob solicitação ao Serviço de Informação Médica (DDG 0800 701 22 33 ou http://www.sim-gsk.com.br).

Tabagismo na adolescência

Autora: Marina Buarque de Almeida[1]

Serviço: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

[1]*Pneumologista Pediátrica, Mestre em Ciências*

As doenças relacionadas ao tabaco são um grande problema de saúde pública. Os órgãos responsáveis pela vigilância já há algum tempo se conscientizaram de que é importante investir em estratégias que coíbam o início do hábito tabágico. Trabalhos educativos realizados nas escolas objetivam prevenir assim como auxiliar na cessação do tabagismo e tem como vantagem conseguir uma audiência expressiva (a quase totalidade dos jovens), o que permite adequada avaliação da sua eficácia entre exposição (medidas educacionais anti-tabágicas) e desfecho (ser fumante).[1] Muitos destes estudos educativos obtiveram redução na prevalência do tabagismo de 30 a 70% em curto prazo. Infelizmente não foram demonstrados resultados satisfatórios em longo prazo[2,3], onde poderíamos encontrar o real impacto desta intervenção na saúde da população.

Existe uma série de fatores que tem influência no início e na manutenção do tabagismo. Muitas vezes os fatores que influenciam o início do hábito são diferentes daqueles que serão responsáveis pela manutenção do tabagismo. Do ponto de vista didático podemos classificá-los como[4]:

1. Características sócio-demográficas (idade, sexo, raça, ausência de figura paterna, renda familiar, nível educacional parental, classe socioeconômica familiar);

2. Influências sociais (tabagismo dos pais, dos irmãos e dos amigos e colegas);

3. Consumo de álcool, droga ilícitas e determinantes psicossociais (conhecimento, educação, crenças, intenção de fumar, rendimento escolar, auto-estima, impulsividade, rebeldia, experiências frustrantes, benefícios do tabagismo, estresse);

4. Fatores individuais: genéticos; depressão, curiosidade, preocupações com o peso, restrições familiares, incentivo por filmes, asma, sintomas de dependência nicotínica.

5. Fatores contextuais: preço dos cigarros, propaganda e *marketing* do tabaco, legislação e restrições locais ao tabagismo.

A grande maioria dos fumantes que se torna dependente provou o tabaco antes dos 18 anos.[1] Nos Estados Unidos, conforme dados divulgados pelo CDC, cerca de 90% das mortes relacionadas ao tabaco correspondem a pacientes que iniciaram o hábito ainda na adolescência.[5] Neste mesmo país, a cada dia cerca de 4000 jovens entre 12 e 17 anos experimentam o primeiro cigarro, e estima-se que a cada dia aproximadamente 1000 jovens desta faixa etária tornem-se fumantes usuais (definido como fumar diariamente por no mínimo 30 dias).[5] Acredita-se então que nesta fase é importante realizar trabalhos preventivos. Os jovens mais esclarecidos e instruídos a respeito dos efeitos nocivos do tabaco tendem a experimentar menos ou postergar a idade em que fumarão pela primeira vez.[6] Com isso teriam menores riscos de tornarem-se dependentes da nicotina.

Aqueles que experimentam o cigarro na adolescência estão sob maior risco de tornarem-se usuários aos 18 anos e são menos propensos a parar de fumar.[7] Quanto mais cedo se inicia o hábito de fumar, maiores as chances de ocorrer forte dependência nicotínica e esta dependência física à nicotina pode se desenvolver muito rápido. Por este motivo a indústria do tabaco desenvolve sua publicidade focando na população desta faixa etária, e de forma muitas vezes bem agressiva. Há inclusive evidências de associação entre o aumento da propaganda de tabaco com a elevação na taxa de iniciação ao consumo de cigarro em jovens adultos, entre 18 e 30 anos, mais susceptíveis a mídia.[6]

Hoje em dia o mercado fornece uma grande variedade de formas e dispositivos para consumo do tabaco, sendo que alguns destes podem levar a falsa interpretação de que seriam menos nocivos por terem menor teor de nicotina, por exemplo.[6] O jovem ao iniciar o consumo do tabaco por formas alternativas como a Narguilé acredita erroneamente que este hábito é menos nocivo que o cigarro e que causa menos dependência que o cigarro. O jovem que usa o tabaco através de formas alternativas e altamente "sociáveis" como a Narguilé poderá se transformar num futuro consumidor de cigarros. Esta é mais uma forma de burlar o conhecimento adquirido por estes adolescentes sobre os efeitos nocivos do tabaco.

Existem vários fatores que estão associados a um maior risco do adolescente experimentar o cigarro ainda antes da idade adulta, e ainda outros fatores que determinarão a manutenção do tabagismo. Um estudo recente canadense, prospectivo, com 1293 estudantes de 12 a 13 anos mostrou bem estas diferenças. Foram avaliados aspectos individuais e contextuais como riscos para os dois desfechos: iniciação do tabagismo e manutenção do tabagismo pelo adolescente. Nos quadros abaixo poderemos ver quais fatores estiveram associados nas análises uni e multivariada com os desfechos: início do tabagismo **(quadro 1)** e manutenção do tabagismo **(quadro 2)**.[4]

Este grande estudo prospectivo conseguiu avaliar uma diversos fatores sócio-econômicos e individuais como fatores

Quadro 1: Fatores associados ao início do tabagismo nos adolescentes

Variável	OR estimado	IC 95%	OR ajustado	IC 95%
Ausência de bom rendimento escolar	1,93	1,39-2,67	1,51	1,09-2,08
Pais fumantes	1,54	1,22-1,95	1,49	1,18-1,87
Irmãos fumantes	1,82	1,37-2,42	1,91	1,45-2,51
Amigos fumantes	2,44	1,97-3,04	3,29	2,62-4,13
Professores e funcionários escolares fumantes	1,78	1,37-2,31	1,64	1,26-2,14
Sintomas de estresse	2,13	1,71-2,66	1,53	1,04-2,23
Escore de impulsividade	1,41	1,25-1,59	1,21	1,02-1,44
Escore de auto estima	0,42	0,32-0,56	0,61	0,46-0,81
Sensação de necessidade de fumar	6,71	4,73-9,53	6,04	4,28-8,52
Ausência de preocupação com as advertências presentes nos maços de cigarro	1,43	1,14-1,79	1,47	1,18-1,83
As propagandas deixam você com desejo de fumar	4,08	2,37-7,02	3,80	2,32-6,21
Consumo de álcool	2,55	2,07-3,15	2,81	2,28-3,47
Consumo de outros produtos com tabaco	3,73	2,12-6,58	4,90	2,73-8,80
Alta tolerância ao tabagismo na escola	1,41	1,12-1,78	1,79	1,09-2,95

Quadro 2: Fatores associados a manutenção do tabagismo nos adolescentes

Variável	OR estimado	IC 95%	OR ajustado	IC 95%
Irmãos fumantes	2,31	1,44-3,72	2,32	1,42-3,77
Amigos fumantes	7,18	1,77-29,15	7,38	1,81-30,11
Sensação de necessidade de fumar	8,50	4,86-14,86	2,81	1,29-6,13
Ausência de preocupação com as advertências presentes nos maços de cigarro	2,69	1,57-4,59	2,72	1,58-4,66
As propagandas deixam você com desejo de fumar	7,29	4,03-13,17	8,16	4,43-15,03
Uso de outros produtos com tabaco	3,87	2,45-6,11	3,78	2,29-6,23
Dependência psicológica	9,69	5,84-16,07	2,53	1,19-5,39
Dependência física	13,30	8,24-21,65	4,49	2,49-8,12

de risco para o tabagismo. Outro estudo menor, também recente, encontrou resultados semelhantes, com maior risco para tabagismo nos adolescentes de pais fumantes, tabagismo dos colegas e comportamento anti-social do jovem em questão.[8] Em relação à permissão dos pais para uso do tabaco em casa pelo adolescente, este dado também se mostrou associado ao maior consumo de tabaco e evolução para dependência nicotínica.[9]

A nicotina é uma das drogas que mais causa dependência, especialmente quando administrada através do fumo,[10] e os usuários casuais do tabaco tornam-se dependentes em maior proporção que os usuários de cocaína, morfina e álcool.[11]

Adolescentes de pais fumantes tendem a experimentar mais o tabaco e a tornarem-se fumantes usuais quando comparados aos adolescentes cujos pais não são fumantes.[12,13] Outro dado interessante é que quanto mais jovem for a criança na época da cessação do tabagismo parental menor será a probabilidade de se tornar tabagista.[12] Aí encontramos a importância do trabalho preventivo que pode ser feito pelos pediatras, como incentivador da cessação do tabagismo parental.

Considerando que o tabagismo passivo seja ainda mais preocupante em crianças e adolescentes que já tenham alguma doença pulmonar poderíamos supor que esta população fosse menos propensa a iniciar o hábito tabágico. Partindo desta hipótese e sabendo-se que a exposição ambiental à fumaça do tabaco causa exacerbação dos sintomas da asma e pode se associar a asma de maior gravidade, foi feito um estudo sobre tabagismo em adolescentes asmáticos ou não e sua relação com presença de tabagismo parental. Um preocupante desfecho foi encontrado, pois não houve diferença do comportamento tabágico entre os jovens com ou sem asma. Adolescentes filhos de mãe e/ou pai fumantes tem mais chance de serem asmáticos e quando o pai e a mãe são fumantes o risco do filho adolescente ter asma é 1,54 vezes maior que o do adolescente cujos pais nunca fumaram. Existe relação direta entre o hábito tabágico dos pais e do adolescente, onde o

filho de pais fumantes apresenta 4,25 vezes mais risco de ser um fumante regular quando comparado ao grupo cujos pais nunca fumaram.[12]

Todas estas evidências apontam para a necessidade de medidas intervencionistas precoces. Se possível, ainda antes da gestação, idealmente quando o obstetra deve recomendar a cessação do tabagismo para a futura gestante e seu parceiro. Numa fase posterior o pediatra deve fazer esta orientação já que não está somente preocupado com o tabagismo passivo de seu paciente, mas também com o risco desta criança quando adolescente vir a se tornar um fumante. É por este motivo que as recentes publicações da Academia Americana de Pediatria frisam tanto que o tabagismo é também uma doença pediátrica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wiehe SE, Garrison MM, Christakis DA, Ebel BE, Rivara FP. A systematic review of school-based smoking prevention trials with long-term follow-up. J Adolesc Health. 2005 Mar;36(3):162-9.
2. Lantz PM, Jacobson PD, Warner KE, Wasserman J, Pollack HA, Berson J, et al. Investing in youth tobacco control: a review of smoking prevention and control strategies. Tob Control. 2000 Mar;9(1):47-63.
3. Peterson AV, Jr., Kealey KA, Mann SL, Marek PM, Sarason IG. Hutchinson Smoking Prevention Project: long-term randomized trial in school-based tobacco use prevention—results on smoking. J Natl Cancer Inst. 2000 Dec 20;92(24):1979-91.
4. O'Loughlin J, Karp I, Koulis T, Paradis G, Difranza J. Determinants of first puff and daily cigarette smoking in adolescents. Am J Epidemiol. 2009 Sep 1;170(5):585-97.
5. Primack BA, Gold MA, Land SR, Fine MJ. Association of cigarette smoking and media literacy about smoking among adolescents. J Adolesc Health. 2006 Oct;39(4):465-72.
6. Smith SY, Curbow B, Stillman FA. Harm perception of nicotine products in college freshmen. Nicotine Tob Res. 2007 Sep;9(9):977-82.
7. Sherman EJ, Primack BA. What works to prevent adolescent smoking? A systematic review of the National Cancer Institute's Research-Tested Intervention Programs. J Sch Health. 2009 Sep;79(9):391-9.
8. Kim MJ, Fleming CB, Catalano RF. Individual and Social Influences on Progression to Daily Smoking During Adolescence. Pediatrics. 2009 Aug 10.
9. Luther EJ, Parzynski CS, Jaszyna-Gasior M, Bagot KS, Royo MB, Leff MK, et al. Does allowing adolescents to smoke at home affect their consumption and dependence? Addict Behav. 2008 Jun;33(6):836-40.
10. Breslau N, Johnson EO, Hiripi E, Kessler R. Nicotine dependence in the United States: prevalence, trends, and smoking persistence. Arch Gen Psychiatry. 2001 Sep;58(9):810-6.
11. Rosemberg J. Nicotina – droga universal. 1a Ed. Rio de Janeiro: Inca, 2005.
12. Otten R, Engels RC, van den Eijnden RJ. Parental smoking and smoking behavior in asthmatic and nonasthmatic adolescents. J Asthma. 2005 Jun;42(5):349-55.
13. Brook JS, Saar NS, Zhang C, Brook DW. Familial and non-familial smoking: effects on smoking and nicotine dependence. Drug Alcohol Depend. 2009 Apr 1;101(1-2):62-8.

Marina Buarque de Almeida
m.buarque@terra.com.br

RELATO DE CASO

Histiocitose pulmonar de células de Langerhans

Autores: Letícia Kawano Dourado[1]; Daniel Antunes Silva Pereira[2]; Alexandre de Melo Kawassaki[3]; Pedro Medeiros Junior[4]; Carlos Roberto Ribeiro de Carvalho[5]; Ronaldo Adib Kairalla[6]

Serviços: INCOR/Hospital de Clínicas - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

[1]Médica pós-graduanda do Grupo de Doenças Intersticiais
[2]Médico residente
[3]Médico pós-graduando do Grupo de Doenças Intersticiais
[4]Doutor em Pneumologia, Colaborador do Grupo de Doenças Intersticiais
[5]Professor Associado
[6]Professor Assistente-Doutor

INTRODUÇÃO

A Histiocitose de Células de Langerhans é uma doença rara, que acomete adultos jovens, e caracteriza-se por proliferação e infiltração dessas células em diferentes órgãos.[1] O envolvimento pulmonar é comum, sendo o pulmão o único órgão acometido pela doença em 85% das vezes.[2] Doença sistêmica é infrequente na idade adulta, podendo haver acometimento de ossos, pele, hipófise, fígado, linfonodos e tireóide.[1,3]

A Histiocitose Pulmonar de Células de Langerhans (HPCL), também conhecida por granuloma eosinofílico do pulmão, histiocitose X ou granulomatose de células de Langerhans[2], faz parte das doenças intersticiais pulmonares associadas ao tabagismo, juntamente com a pneumonia intersticial descamativa (PID) e a doença intersticial pulmonar relacionada à bronquiolite respiratória (DIP-BR).[7]

RELATO DE CASO

Trata-se de uma paciente de 62 anos, do sexo feminino, branca, procedente de São Paulo-SP, do lar, tabagista de 40 anos/maço.

Um ano antes da primeira avaliação iniciou quadro de dispnéia aos grandes esforços, progressiva e, após 8 meses, evoluiu para dispnéia aos mínimos esforços, acompanhada de tosse seca e perda ponderal de 12 quilos; não queixava-se de febre.

Apresentava antecedentes de doença coronariana, histerectomia por miomatose e nódulo tireoideano benigno. Sem história relevante de exposição ambiental ou ocupacional.

Ao exame físico inicial apresentava-se eupneica em ar ambiente, saturação periférica de oxigênio de 94%, estertores crepitantes bilaterais e desdobramento de B2.

Exames laboratoriais sem alterações significativas. Prova de função pulmonar completa mostrava distúrbio ventilatório obstrutivo leve, denotada pela relação entre volume expiratório forçado no 1º segundo e capacidade vital forçada (VEF1/CVF) reduzida; aprisionamento aéreo, caracterizada pela relação entre volume residual e capacidade pulmonar total (VR/CPT) aumentada e diminuição da difusão de monóxido de carbono (DLCO) **(tabela 1)**.

Tabela 1: Prova de função pulmonar completa. CVF: capacidade vital forçada, VEF1: volume expirado no primeiro segundo, FEF 25-75%: fluxo expiratório forçado médio entre 25 e 75% da CVF. CPT: capacidade pulmonar total. VR: volume residual. D_LCO:difusão de gás carbônico. D_LCO/VA: ajuste da difusão pelo volume pulmonar.

CVF L (%)	**2,8 (104%)**
VEF1 L (%)	**2,0 (103%)**
VEF1/CVF	**0,71**
FEF25-75% L/s (%)	**1,44 (61%)**
CPT L (%)	**4,97 (116%)**
VR L (%)	**2,53 (156%)**
VR/CPT	**0,51**
DLCO ml/min/mmHg (%)	**6,22 (35%)**
DLCO/VA	**1,37 (33%)**

A radiografia simples de tórax mostrava volumes pulmonares preservados, opacidades reticulares bilaterais difusas e imagens sugestivas de lesões císticas, acometendo principalmente campos médios e superiores **(figura 1)**. O perfil apresentava espaço retroesternal aumentado, sugerindo hiperinsuflação pulmonar. Na tomografia de alta resolução de tórax havia acometimento difuso bilateral, caracterizado por opacidades reticulares, nódulos e cistos de aspecto bizarro

Fig. 1: *Radiografia de tórax em posição póstero-anterior e perfil: opacidades reticulares difusas, sugestivas de cistos, e nódulos, principalmente em campos médios e superiores.*

com menor acometimento em bases, onde predominavam opacidades em vidro fosco **(figura 2)**.

Realizada bióspia cirúrgica a céu aberto, onde se observou nódulo de aspecto estrelado no feixe peribroncovascular, composto por células inflamatórias mononucleares e células de Langerhans (CL) **(figura 3)**. À imunohistoquímica, observou-se positividade para os marcadores CD1a e proteína S100 **(figura 4)**.

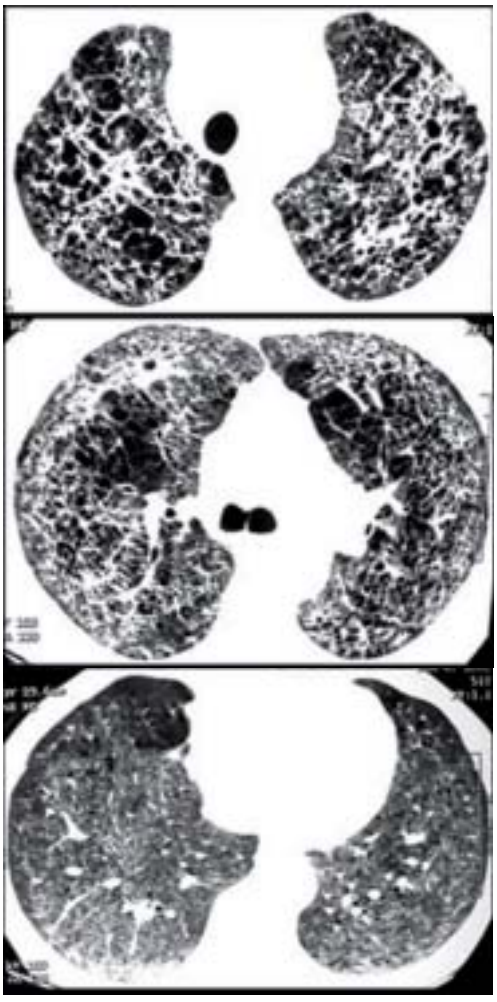


Fig. 2: *Acometimento difuso bilateral, caracterizado por opacidades reticulares e formações císticas de aspecto bizarro com menor acometimento em bases, onde predomina opacidades em vidro fosco.*

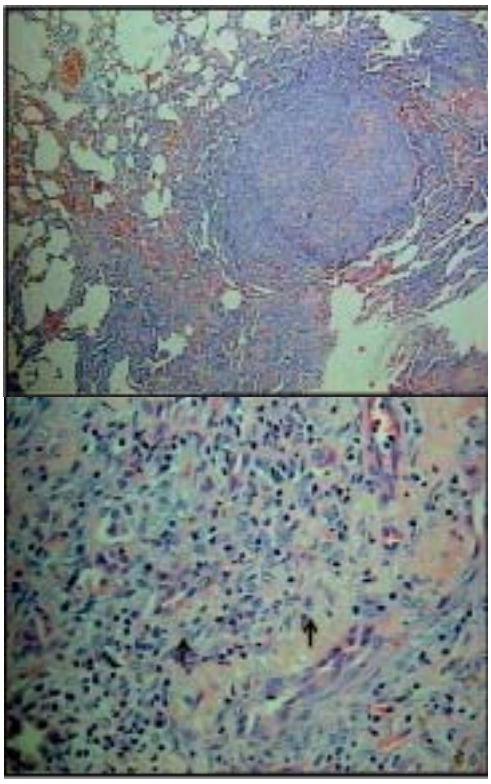


Fig. 3 – *Biópsia pulmonar em menor aumento (hematoxilina-eosina) que mostra infiltrado inflamatório, em forma de nódulo estrelado, no feixe peribroncovascular. No detalhe observa-se infiltrado linfomonocitário e células de Langerhans (setas). Notar o núcleo grande, nucléolo proeminente e citoplasma pálido. (cortesia da Dra. Vera Capellozzi, Departamento de Patologia – FMUSP).*

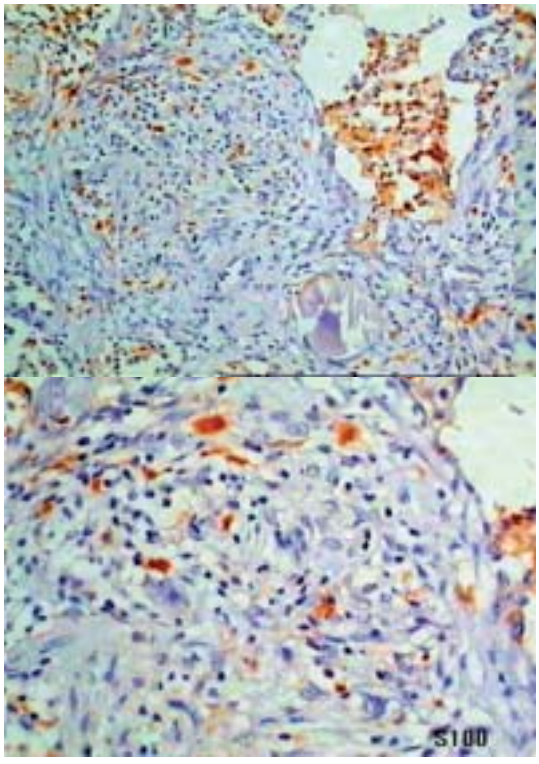


Fig. 4 – *Imunohistoquímica positiva para CD1a (esquerda) e S100 (direita), caracterizando a célula de Langerhans. (cortesia da Dra. Vera Capellozzi, Departamento de Patologia – FMUSP).*

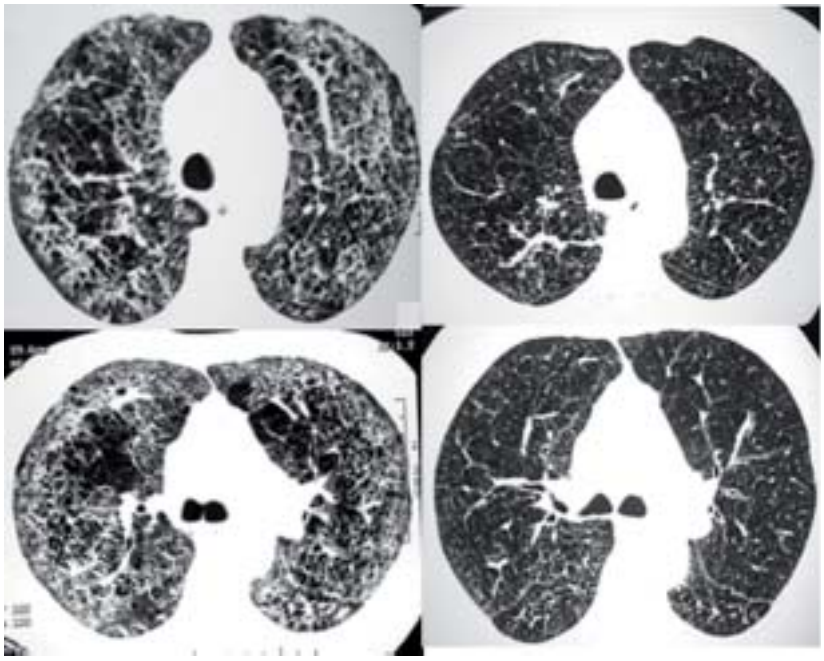


Fig.5 – *Tomografia de tórax de alta resolução, antes e após tratamento. Nota-se melhora importante das opacidades reticulares e do vidro-fosco.*

Feito o diagnóstico de HPCL pelo quadro clínico-radiológico-patológico, recomendado interrupção do tabagismo e iniciada prednisona. Paciente apresentou melhora clínica e radiológica como pode ser observado nas imagens de controle **(figura 5)**.

DISCUSSÃO

A HPCL é uma doença bastante incomum, de prevalência e incidência desconhecidas.[3] Acomete preferencialmente pacientes entre 20 e 40 anos de idade[1], com dados conflitantes na literatura quanto à predominância de gênero[3]. Em torno de 90% ou mais dos pacientes têm história de exposição ao tabagismo, considerado o agente desencadeante desta afecção.[6,7]

PATOGENIA

O mecanismo de lesão é desconhecido, entretanto a relação com o tabagismo é bastante intensa e já foi demonstrada a policlonalidade das CL. A forma como o tabagismo desencadeia a doença não está completamente definida, porém algumas observações sugerem essa relação[2,3]:

· Aumento da população de células dendríticas no pulmão, inclusive de CL em fumantes normais.

· Efeito estimulante sobre células neuroendócrinas, induzindo a secreção de peptídios bombesina-*like*, cuja ação sobre os monócitos/macrófagos aumentaria a produção de citoquinas estimulantes de fibroblastos.

· Glicoproteínas do tabaco estimulam a diferenciação de linfócitos e a produção de linfoquinas.

A CL pertence à linhagem monócito-macrofágica (Figura 2)[3], que expressa em sua superfície a proteína S-100 e o antígeno CD1a, este específico para essa célula, e que contém em seu interior os grânulos de Birbeck, estruturas intracelulares na forma de roda de carroça pentalaminares identificadas à microscopia eletrônica.[2] Pode ser encontrada em pequena quantidade em indivíduos tabagistas e em outras doenças intersticiais como na Fibrose Pulmonar Idiopática; no entanto, o número aumentado de CL e a presença de aglomerados são característicos da HPCL.[8]

HISTOPATOLOGIA

A lesão pulmonar inicial é causada por infiltrado inflamatório peribronquiolar, formando nódulos de até 1,5cm diâmetro. Essas lesões são ricamente celulares, constituídas por variado número de células de Langerhans, eosinófilos, plasmócitos e fibroblastos.[2,8] Com a progressão da doença, esses nódulos tornam-se cada vez mais fibróticos, com cicatriz central e extensões celulares que atingem as paredes alveolares adjacentes, dando o aspecto estrelado clássico.[3] Nas fases mais terminais pode haver cavitação, cistos, fibrose pulmonar e faveolamento, e as células de Langerhans não são encontradas, devendo se fazer diferenciação com padrão histológico PIU (pneumonia intersticial usual).[8] A identificação específica da CL é feita pela imunohistoquímica, marcando a proteína S-100 e o antígeno CD1a.[2,8]

O mecanismo de formação dos cistos é desconhecido. É possível que seja a evolução da necrose ocorrida nas lesões nodulares estreladas[2], dilatação perifibrótica dos espaços aéreos peribronquiolares, ou inflamação ocorrida em áreas relativamente avasculares.[7] Achados histológicos de PID e DIP-BR são comuns nas amostras de HPCL, assim como a presença de enfisema, justificados pela exposição ao tabagismo.[7]

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E FUNCIONAIS

Até 25% dos pacientes podem ser assintomáticos.[3] Os sintomas mais comuns são tosse seca e dispnéia. Sintomas constitucionais como astenia, perda de peso, sudorese noturna e febre acometem até um terço dos pacientes.[3] Hemoptise é eventual e deve levantar a suspeita de neoplasia associada[1]. Pneumotórax ocorre em 16 a 25% dos casos em algum momento da doença.[8, 9] O exame físico é normal na grande maioria dos pacientes, exceto quando há complicações ou lesões em outros órgãos. Estertores crepitantes e baqueteamento digital são extremamente raros.[1]

A HPCL também é observada em associação com uma série de malignidades, podendo por si só ser considerada uma condição pré-maligna.[6] No entanto, o viés da exposição ao tabaco não pode ser descartado como denominador comum.[6]

Virtualmente todos os padrões espirométricos podem ser encontrados na HPCL. Em geral observam-se volumes pulmonares normais e fluxos expiratórios quase normais.[10] A alteração mais marcante é a diminuição acentuada da D_LCO, relacionada à destruição do parênquima e, principalmente, à presença de hipertensão pulmonar.[10] Um padrão muito comum é a capacidade vital diminuída com aumento do volume residual e capacidade pulmonar total normal, indicando aprisionamento aéreo.[3]

Os achados no teste de ergoespirometria mostram diminuição do pulso de oxigênio, alargamento da diferença alvéolo-arterial de oxigênio, ausência de reserva ventilatória e comportamento anormal do espaço morto, sugerindo uma combinação entre a doença vascular pulmonar e disfunção da mecânica respiratória como responsáveis pela limitação ao esforço.[10]

A incidência de hipertensão pulmonar na HPCL é maior e mais grave que em outras doenças intersticiais pulmonares, parecendo ser em parte independente da hipoxemia e alterações funcionais, possuindo um impacto significativo na morbi/mortalidade. [1,3]

ACHADOS RADIOLÓGICOS

A radiografia simples de tórax é anormal na maioria dos pacientes, sendo observadas opacidades nodulares ou reticulonodulares que predominam nos campos pulmonares médios e superiores.[3] À medida que a lesão evolui, são vistas lesões císticas com maior frequência, sendo predominantes nos estágios avançados.[2] A HPCL é uma das poucas doenças de acometimento intersticial que mostram pulmões de tamanho normal ou aumentado à radiografia simples de tórax.[11] O aumento dos hilos pulmonares secundário à hipertensão pulmonar também é descrita.[3]

A tomografia computadorizada de alta resolução do tórax mudou a abordagem diagnóstica nos casos suspeitos de HPCL ao raio-x simples de tórax.[3] O seguimento longitudinal de pacientes com HPCL sugere uma progressão de nódulos para nódulos escavados, destes para cistos de paredes espessas, depois cistos de paredes finas e, finalmente, cistos confluentes.[3] Os cistos são bem característicos, de conformação bizarra e paredes irregulares (Figura 4).[3] Podem ocorrer na via aérea distal, na proximidade da artéria, sendo algumas vezes erroneamente interpretados como bronquiectasias.[3,11] Geralmente os seios costofrênicos são poupados e o volume pulmonar está preservado.[2,7] A distribuição das lesões é tipicamente centrilobular e preserva o parênquima adjacente.[3] Áreas de enfisema também são comuns.[11]

Outros achados menos frequentes são:

· Linfadenopatia mediastinal – deve-se pesquisar neoplasia ou atentar para sarcoidose.[2]

· Vidro fosco – fazer o diferencial com pneumonia por hipersensibilidade, bronquiolite obliterante com pneumonia em organização ou pneumonia eosinofílica crônica.[2]

· Acometimento dos seios costo-frênicos por nódulos ou cistos.[2]

DIAGNÓSTICO

Habitualmente, os sintomas apresentados pelos pacientes são inespecíficos, destacando-se a dispnéia. A presença de dor torácica e pneumotórax, no contexto de uma doença intersticial, favorece o diagnóstico. Outro aspecto importante na história são os sintomas de diabetes insipidus, pelo acometimento da hipófise, que sugerem fortemente o diagnóstico de HPCL.

A TCAR é de grande valia na definição diagnóstica. A combinação de nódulos e múltiplos cistos de aspecto bizarro em campos médios e superiores pulmonares, em um contexto clínico-epidemiológico apropriado, é diagnóstica da doença.[3] Em situações onde o aspecto radiológico não é clássico e, portanto, não diagnóstico, a complementação da avaliação de pacientes com suspeita de HPCL pode ser feita com:

- Lavado Broncoalveolar: na doença ativa, há uma diminuição na relação CD4/CD8.[1] A presença de mais de 5% de células de Langerhans sugere fortemente o diagnóstico, apesar de ter sensibilidade baixa (25%), já que existem casos onde as células de Langehans estão presentes em menor quantidade, como nos tabagistas sem HPCL ou na fibrose pulmonar idiopática.[1]

- Confirmação histopatológica: quando necessária, pode ser realizada a biópsia transbrônquica para exclusão de outras doenças, com sensibilidade que varia entre 10-40%.[5] A biópsia a céu aberto tem papel mais definitivo. É importante ressaltar que, nas fases avançadas da doença, a biópsia pode não apresentar alterações necessárias para o diagnóstico, ficando a suspeita clínica-radiológica.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Nas fases iniciais, onde a lesão é predominantemente formada por nódulos pulmonares bilaterais não escavados, os principais diagnósticos diferenciais são:

· Metástases pulmonares[3]

· Sarcoidose[3]

· Pneumonite por hipersensibilidade[11]

· Silicose e tuberculose[3]

Nas fases mais avançadas, onde há predominância de lesões císticas, o diagnóstico diferencial deve ser realizado com outras

doenças que causam cistos pulmonares, como:

· Linfangioleiomiomatose
· Pneumonia intersticial linfocítica
· Fibrose pulmonar idiopática[3]

TRATAMENTO

A história natural da HPCL é bem variável, havendo pacientes que apresentam remissão espontânea dos sintomas e outros evoluindo para um pulmão terminal.[4, 16] De uma forma geral, observa-se progressão das lesões com a continuidade do tabagismo e regressão da doença com a sua cessação.[1] Dessa forma, deve-se encorajar fortemente os pacientes com HPCL a interromperem o tabagismo.

A decisão de quando tratar esses pacientes não apresenta uma definição clara, tendo em vista a história natural variável da doença.[16] Os corticoesteróides são usados no tratamento da HPCL, apesar da pouca evidência a respeito de sua eficácia. De uma maneira geral, tratam-se pacientes com progressão da doença, a despeito da cessação do tabagismo, ou que mantenham a exposição ao tabaco e demonstrem progressão.[2,17] Os corticoesteróides podem ser utilizados como tratamento nesse contexto clínico, haja vista a ausência de evidências de outras drogas com superioridade terapêutica.[1-3]

Existem alguns relatos de caso na literatura de sucesso terapêutico com uso de quimioterápicos como 2-chlorodeoxyadenosina (claridibina), etoposide, metotrexato, ciclofosfamida e vinblastina.[3,4,12,18] Essas drogas podem ser usadas como terapia de resgate após falha de tratamento com corticoesteróides.[12,17,19]

O tratamento do pneumotórax relacionado à HPCL deve ser a drenagem torácica, podendo ou não ser feita pleurodese, pois esta apresenta o benefício de diminuir a recorrência, que é em torno de 63%, mas pode dificultar um futuro transplante pulmonar.[9]

O transplante de pulmão é uma opção para pacientes que apresentam doença progressiva com limitação respiratória significativa a despeito da cessação do tabagismo ou outras medidas terapêuticas, decorrentes tanto da destruição parenquimatosa pelos cistos como pela ocorrência de hipertensão pulmonar.[16]

PROGNÓSTICO

De um modo geral, a sobrevida dos pacientes portadores de HPCL é diminuída em relação à população, sendo a insuficiência respiratória a principal causa de morte.[6] O prognóstico é bom em aproximadamente 50% dos pacientes, com resolução radiológica total ou parcial e desaparecimento dos sintomas.[1] Em torno de 10-20% dos pacientes apresentam doença progressiva grave com *cor pulmonale* ou pneumotóraces de repetição.[1] O restante pode apresentar sintomas crônicos, devendo ser acompanhados pela possibilidade de exacerbação.[1]

Fatores de mau prognóstico são extremos de idade ao diagnóstico, distúrbio obstrutivo grave, D_LCO diminuída, envolvimento do seio costofrênico, hipertensão pulmonar e acometimento de outros órgãos pela doença, com exceção de envolvimento ósseo.[3,6,10] A associação de HPCL com neoplasias foi citada acima, principalmente com neoplasias hematológicas e pulmonares.[6,7]

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tazi A. Adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. Eur Respir J 2006;27:1272-85.
2. Vassallo R, Ryu JH, Colby TV, Hartman T, Limper AH. Pulmonary Langerhans'-cell histiocytosis. N Engl J Med 2000;342:1969-78.
3. Abbott GF, Rosado-de-Christenson ML, Franks TJ, Frazier AA, Galvin JR. From the archives of the AFIP: pulmonary Langerhans cell histiocytosis. Radiographics 2004;24:821-41.
4. Konno S, Hizawa N, Betsuyaku T, et al. Adult Langerhans cell histiocytosis with independently relapsing lung and liver lesions that was successfully treated with etoposide. Intern Med 2007;46:1231-5.
5. Goh NS, McDonald CE, MacGregor DP, Pretto JJ, Brodie GN. Successful treatment of Langerhans cell histiocytosis with 2-chlorodeoxyadenosine. Respirology 2003;8:91-4.
6. Vassallo R, Ryu JH, Schroeder DR, Decker PA, Limper AH. Clinical outcomes of pulmonary Langerhans'-cell histiocytosis in adults. N Engl J Med 2002;346:484-90.
7. Rao RN, Goodman LR, Tomashefski JF, Jr. Smoking-related interstitial lung disease. Ann Diagn Pathol 2008;12:445-57.
8. Allen TC. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis and other pulmonary histiocytic diseases: a review. Arch Pathol Lab Med 2008;132:1171-81.
9. Mendez JL, Nadrous HF, Vassallo R, Decker PA, Ryu JH. Pneumothorax in pulmonary Langerhans cell histiocytosis. Chest 2004;125:1028-32.
10. King TE. Pulmonary Langerhans´- Cell Histiocytosis. In: Fishman Pulmonary Diseases and Disorders 4a ed New York; Mac Graw-Hill, 2008;p 1245-1254 2008.
11. Moore AD, Godwin JD, Muller NL, et al. Pulmonary histiocytosis X: comparison of radiographic and CT findings. Radiology 1989;172:249-54.
12. Aerni MR, Aubry MC, Myers JL, Vassallo R. Complete remission of nodular pulmonary Langerhans cell histiocytosis lesions induced by 2-chlorodeoxyadenosine in a non-smoker. Respir Med 2008;102:316-9.
13. Nunes H, Brillet PY, Valeyre D, Brauner MW, Wells AU. Imaging in sarcoidosis. Semin Respir Crit Care Med 2007;28:102-20.
14. McCormack FX. Lymphangioleiomyomatosis: a clinical update. Chest 2008;133:507-
15. Nicholson AG. Lymphocytic interstitial pneumonia and other lymphoproliferative disorders in the lung. Semin Respir Crit Care Med 2001;22:409-22.
16. Dauriat G, Mal H, Thabut G, et al. Lung transplantation for pulmonary langerhans' cell histiocytosis: a multicenter analysis. Transplantation 2006;81:746-50.
17. Lazor R, Etienne-Mastroianni B, Khouatra C et al. Progressive diffuse pulmonary Langerhans cell histiocytosis improved by cladribine chemotherapy. Thorax 2009;64:274-5.
18. Bencic D, Smojver S, Boras Z, Potocki K, Batinic D. Progressive form of pulmonary Langenharns' cell histiocytosis in a female adult non-smoker. Respirology 2003;8:525-8.
19. Goh NSL, McDonald CF, MacGregor DP, Pretto JJ, Brodie GN. Successful treatment of Langerhans cell histiocytosis with 2-chlorodeoxyadenosine. Respirology 2003;8:91-4.

Letícia Kawano Dourado
leticiakawano@hotmail.com

Doença Intersticial Pulmonar associada à Bronquiolite Respiratória (DIP-BR)

Autores: Letícia Kawano Dourado[1]; Alexandre de Melo Kawassaki[1]; Daniel Antunes Silva Pereira[2]; Pedro Medeiros Junior[3]; Carlos Roberto Ribeiro de Carvalho[4]; Ronaldo Adib Kairalla[5]

Serviços: INCOR/Hospital de Clínicas - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

[1]Médicos pós-graduandos do Grupo de Doenças Intersticiais
[2]Médico residente
[3]Doutor em Pneumologia, Colaborador do Grupo de Doenças Intersticiais
[4]Professor Associado
[5]Professor Assistente-Doutor

A Doença Intersticial Pulmonar associada à Bronquiolite Respiratória (DIP-BR) é uma doença idiopática do interstício pulmonar associada à lesão de pequenas vias aéreas, caracterizada por acúmulo de macrófagos pigmentados na parede e na luz de bronquíolos respiratórios, causando diferentes graus de fibrose.[1,2] Normalmente os pacientes com bronquiolite respiratória sem Doença Intersticial Pulmonar (DIP) são assintomáticos e têm o diagnóstico como achado incidental, enquanto os pacientes com DIP associada são sintomáticos.[12,17] Juntamente com a pneumonia intersticial descamativa (PID) e a histiocitose pulmonar de células de Langerhans, faz parte das doenças pulmonares intersticiais associadas ao tabagismo.[2]

Diversas situações podem ser responsáveis por um padrão histológico semelhante ao da DIP-BR, tais como uso de algumas medicações, exposição a agentes ambientais inalatórios, infecções, aspiração crônica e doenças sistêmicas, especialmente as colagenoses.[2] O tabagismo, contudo, é o principal fator associado[1,4,11], envolvendo um espectro de acometimento clínico que vai desde achado assintomático (de biópsia pulmonar ou necropsia) até quadros sintomáticos.[3]

RELATO DE CASO

Paciente feminina, 54 anos, natural e procedente de São Paulo, previamente hígida, iniciou acompanhamento em fevereiro de 2009 por dispnéia aos moderados a mínimos esforços e tosse seca há 1 ano com piora progressiva desde então. Negava sibilância, dor torácica, febre, ou infecções pulmonares de repetição. Já havia procurado atendimento em serviços de emergência, várias radiografias de tórax **(figura 1)** e exames laboratorias sem alterações. Tabagista de 50 anos-maço e uso regular de bebidas alcoólicas. Trabalha como auxiliar administrativo de uma empresa de serviços médicos há 20 anos, sem história de exposições relevantes.

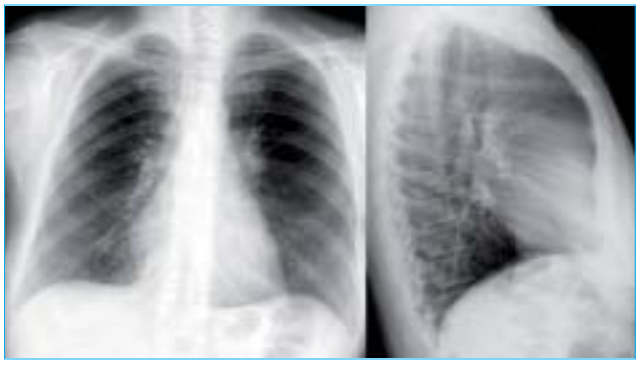


Fig. 1: *Radiografia de tórax sem alterações*

No exame físico inicial apresentava à ausculta pulmonar murmúrio vesicular reduzido difusamente, sem ruídos adventícios e oximetria de pulso de 91% em ar ambiente. Exames laboratoriais sem alterações significativas, incluindo várias pesquisas de BAAR (bacilo álcool ácido resistente)

Quadro 1 – Provas de função pulmonar.

	2008		2009	
	Pré-Bd	**Pós-Bd**	**Pré-Bd**	**Pós-Bd**
CVF	2,98 (65%)	2,98 (65%)	2,89 (62%)	2,86 (61%)
VEF1	2,04 (54%)	2,13 (56%)	2,18 (60%)	2,14 (59%)
VEF1/CVF	0,72	0,74	0,68	0,68
FEF 25-75%	1,89 (62%)	1,98 (69%)	1,78 (60%)	1,75 (58%)
DCO	65%			

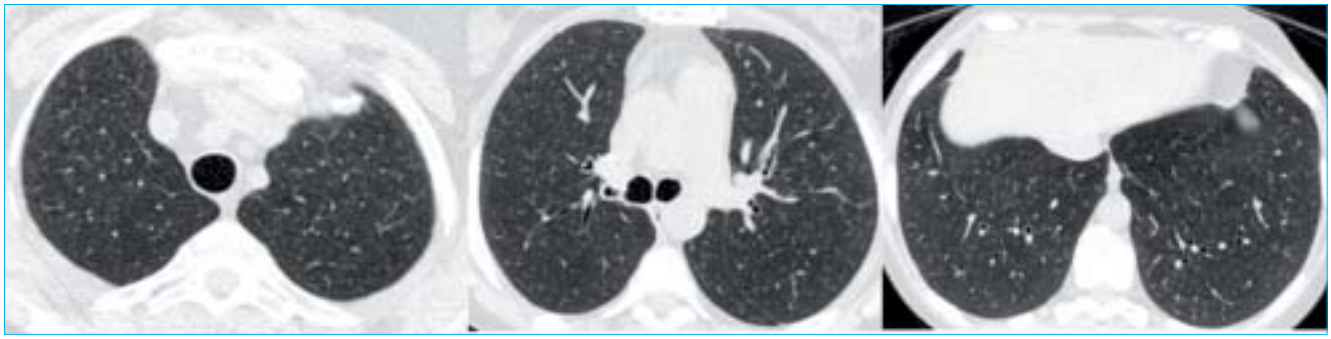


Fig 2: *TCAR de tórax apresentando micronódulos centrilobulares mal definidos, com predomínio em campos pulmonares superior e médio, associado a espessamento das paredes brônquicas.*

no escarro negativas. Ecocardiograma transtorácico mostrava câmaras e aparelhos valvares sem alterações, com função sistólica e diastólica de VE preservadas.

Prova de função pulmonar mostrava distúrbio ventilatório obstrutivo leve com redução de CVF e redução moderada (64%) da DCO (difusão de CO) (Quadro 1). TCAR de tórax apresentava micronódulos bilaterais mal definidos em vidro-fosco, de localização centrolobular, predominantes em ápices, associado a espessamento de vias aéreas e infiltrado reticular subpleural esparso **(figura 2)**.

Feita hipótese diagnóstica de DIP-BR e iniciado programa de cessação do tabagismo. Nas avaliações ambulatoriais subsequentes a paciente permanecia sintomática, sem sinais de piora clínica. Após 2 anos de acompanhamento, houve melhora sintomática, porém sem melhora funcional **(quadro 1)**.

DISCUSSÃO

A DIP-BR é uma doença rara de incidência desconhecida. A associação com tabagismo é marcante, uma vez que até 98% dos pacientes são ou foram grandes tabagistas.[7, 11] Em um estudo de material cirúrgico pulmonar de 156 pacientes sem evidência de DIP-BR, 100% dos tabagistas atuais e 49% dos ex-tabagistas tinham BR (Bronquiolite Respiratória), considerada uma lesão pré-DIP-BR. Apenas dois pacientes com BR não eram fumantes, um deles com exposição passiva importante.[11]

A DIP-BR acomete pacientes entre a quarta e quinta décadas de vida, com preferência pelo sexo masculino de até 2:1.[6] Apresentação atípica e/ou em idades mais precoces geralmente se relaciona com alta carga tabágica.[1]

Os sintomas mais comuns são tosse e dispnéia progressivas, normalmente de leve intensidade.[1,7,9] À ausculta pulmonar é comum a presença de estertores em campos pulmonares inferiores, algumas vezes associado a sibilância.[2] A presença de baqueteamento digital é exceção, e sugere-se exclusão de outras diagnósticos diferencias, como Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI), PID e/ou neoplasia.[8,9,12]

A função pulmonar é extremamente variável, tendo como principal alteração a redução da DCO.[2,7] A espirometria pode ser normal ou apresentar distúrbios ventilatórios restritivo, obstrutivo ou misto, geralmente leves.[2] A resposta a broncodilatadores é raramente observada (11%).[13] Em estudo publicado recentemente, foi sugerido que as alterações funcionais pulmonares que caracterizam a DIP-BR são a redução da DCO e/ou o padrão restritivo.[14] O distúrbio obstrutivo seria explicado como o acometimento fibrosante classicamente associado ao enfisema centrilobular,[14,15] embora tal afirmação não seja amplamente aceita.[2,6,7,11,13]

ACHADOS RADIOLÓGICOS

A radiografia de tórax pode mostrar opacidades reticulares ou nodulares basilares, porém são achados bastante inespecíficos.[4,12] Na TCAR, o padrão classicamente atribuído à DIP-BR consiste em micronódulos centrilobulares mal definidos superimpostos a opacidades em vidro fosco de distribuição não homogênea, comprometendo mais extensamente regiões pulmonares superiores.[12,16] Hipoatenuação em mosaico, representando aprisionamento aéreo, enfisema centrolobular ou parasseptal e espessamento de paredes brônquicas são achados secundários associados.[12] Correlações na literatura entre achados tomográficos e patológicos em pacientes com DIP-BR mostram que a extensão dos nódulos centrolobulares se correlaciona positivamente com o número de macrófagos presentes nos bronquíolos respiratórios, enquanto a intensidade e extensão das opacidades em vidro fosco correlacionam-se com o grau de infiltração macrofágica de alvéolos e ductos alveolares com.[16]

Estudo comparando os achados tomográficos entre pacientes com diagnóstico histológico de BR e DIP-BR mostrou haver uma relevante sobreposição de achados entre elas.[5] Na maioria dos casos, os achados na TCAR na DIP-BR são semelhantes aos da BR. As alterações que predominavam no grupo BR foram micronódulos centrilobulares mal definidos localizados em regiões superiores (75%), e opacidades em vidro fosco em 38%. Achado tomográfico de reticulado leve foi a única alteração exclusiva da DIP-BR, mas esteve presente numa minoria dos casos (2 de 8 pacientes). Neste grupo, não se detectou predomínio de alterações tomográficas, sendo que opacidades em vidro fosco estiveram presentes na metade dos casos e micronódulos centrilobulares em 38% (3 de 8 pacientes). Interessante notar que a distribuição do vidro

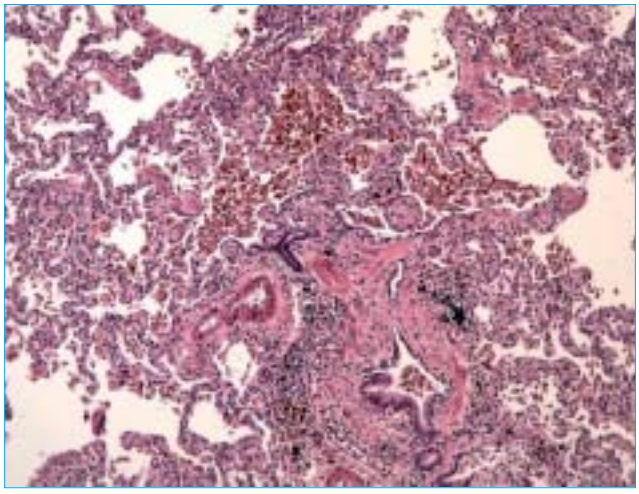


Fig.3: *Biópsia pulmonar mostrando acúmulo de macrófagos com pigmentação acastanhada característica, na luz de bronquíolos respiratórios e espaços aéreos peribronquiolares, associado a discreto espessamento septal (Cortesia Dra Fabíola Bernardini, Departamento de Patologia Faculdade de Medicina da USP).*

fosco na DIP-BR tendia a ser mais difusa que nos casos de BR isolada e que alterações reticulares, indicando fibrose subjacente, são descritas apenas na DIP-BR, mas são pouco frequentes.[15]

Esses achados radiológicos são bastante inespecíficos. Nódulos centrilobulares em vidro fosco, mal definidos, estão presentes em outras situações como a Pneumonite de Hipersensibilidade (PH).[15] Da mesma forma, atenuação em vidro fosco difusa pode ser encontrada na PH, Pneumocistose e congestão pulmonar. A presença de reticulado periférico é tampouco específica, estando associada à Pneumonia Intersticial Usual (UIP/FIP), Asbestose e PH Crônica.[15]

HISTOPATOLOGIA

Bronquiolite Respiratória (BR) foi um achado patológico frequente em estudo de autópsias em pacientes tabagistas mortos de causas não pulmonares.[3] Tratava-se de acúmulo de macrófagos com pigmentação acastanhada característica, na luz de bronquíolos respiratórios e espaços aéreos peribronquiolares, com discreta inflamação mural associada[11] Tem distribuição não uniforme pelos pulmões, e tende a preservar as unidades alveolares de localização não peribronquiolar.[1]

A descrição original da DIP-BR, entretanto, se deu em estudo publicado por Myers e colaboradores[17] em 1987, em que se atribui a extensão de processo inflamatório e fibrosante aos alvéolos peribronquiolares como fator de distinção da BR relatada anteriormente. Descrições patológicas subsequentes, entretanto, questionam essa distinção ao mostrar que essa extensão fibrótica é alteração comum em pacientes tabagistas assintomáticos e com função pulmonar preservada e, portanto, sem sinais de doença intersticial.[14,15] Sugere-se, assim, que não é possível uma distinção histológica entre BR e DIP-BR, reservando a biópsia pulmonar aos casos de apresentação clínico-radiológicas atípicas ou suspeitas.

DIAGNÓSTICO

A DIP-BR é definida pela presença de vidro fosco difuso ou localizado, aprisionamento aéreo, micronódulos centrolobulares num contexto clínico-epidemiológico adequado podendo ou não estar associada a padrão reticular[14], na presença de alterações funcionais que sugiram doença intersticial (distúrbio ventilatório restritivo e/ou redução da DLCO desproporcional ao distúrbio ventilatório obstrutivo encontrado).[1,14]

Apesar da DPI-BR ser uma entidade clínico-radiológica-patológica, num contexto clínico-radiológico e funcional a biópsia pulmonar pode ser evitada, estando reservada a situações de exceção:

· Apresentação clínico-radiológica atípica;

· Evolução clínica desfavorável e rápida, diferente dos dados prognósticos descritos na literatura;

· Forte suspeita clínica dos diagnósticos diferenciais.

TRATAMENTO

Quando e como tratar a DIP-BR é uma questão difícil, principalmente quando se leva em consideração o prognóstico relativamente benigno da doença e os possíveis efeitos colaterais da corticoterapia prolongada.[4]

A cessação do tabagismo é a principal medida para o controle da doença e deve ser sempre encorajada, embora não haja dados definitivos na literatura que comprovem o benefício dessa intervenção.[4] Corticosteróides são utilizados na grande maioria dos pacientes conforme diferentes séries de casos publicadas [2,4,7,10,13], com resposta extremamente variável e também sem qualquer evidência de efetividade.

Assim, a não ser que os sintomas e as alterações fisiológicas apresentadas sejam intensos, cessação do tabagismo e acompanhamento clínico constituem a base do tratamento. Apenas aqueles gravemente acometidos ou com deterioração progressiva apesar da abstinência devem ser considerados para o uso de corticosteróides.[4,14]

O uso de imunossupressores, tais como azatioprina e ciclofosfamida, consiste em experiências isoladas e está reservado aos raros casos de evolução desfavorável, já que tem contribuição questionável para o controle das manifestações.[4,13]

PROGNÓSTICO E HISTÓRIA NATURAL

As principais séries de caso publicadas mostram que a doença tem mortalidade bem baixa, e os casos graves são realmente raros.[9, 13] Há relatos inclusive de resolução espontânea dos achados radiológicos e de sintomas,[10]mas o que se observa é melhora clínico-funcional, e até mesmo radiológica, com a introdução de corticosteróide e, principalmente, com a cessação do tabagismo.[2,4]

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Thoracic Society/European Respiratory Society. (2002) American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: 277-304.
2. Ryu JH, Colby TV, Hartmann TE, Vassalo R. Smoking related interstitial lung disease: a concise review. Eur Resp J 2001; 17: 122-132.
3. Niewoehner DE, Kleinerman J, Rice DB. Pathologic changes in the peripheral airways of young cigarette smokers. N Engl J Med 1974; 291:755–8.
4. Caminati A, Harari S. Smoking-related Interstitial Pneumonias and Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis. Proc Am Thorac Soc 2006; 3: 299- 306
5. Heyneman, L, Ward, S, Lynch, D et al. Respiratory Bronchilitis, Respiratory Bronchilitis – Associated Intestitial Lung Disease, and Desquamative Interstitial Pneumonia: different entities or part of the spectrum of the same disease process? Am J Roentgenol, 1999; 173: 1617-1622.
6. Hidalgo A, Franquet T, Giménez A et al. Smoking-related interstial lung diseases: radiologic-pathologic correlation. Eur Radiol 2006; 16: 2463-2470.
7. Ryu JH, Myers JL, Capizzi SA, Douglas WW, Vassallo R, Decker PA. Desquamative interstitial pneumonia and respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease. Chest 2005;127:178–184.
8. Scheidl S. Kovacs G, Stacher E et al. A 55-yearcraftsman with dyspnea and digital clubbing: a case report. Cases J; 2009. 2: 8579
9. Sadikot RT, Johnson J, Loyd JE, Christman JW: Respiratory bronchiolitis associated with severe dyspnea, exertional hypoxemia, and clubbing. Chest 2000, 117:282-285.
10. Nakanishi M et al. Changes in HRCT findings in patients with respiratory bronchilitis-associated interstitial lung disease after smoking cessation. Eur Resp J 2007; 29: 453-461.
11. Fraig M, Shreesha U, Savici D, Katzenstein ALA. Respiratory Bronchiolitis: a clinicopathologic study in current smokers, ex-smokers, and never-smokers. Am J Surg Pathol, 2002; 26(5): 647-653.
12. Chung JH & Kanne JP. Smoking-related interstitial lung diseases. Seminars in Roentgenology, 2010; 1: 29-35.
13. Portnoy, J Veraldi KL, Schawarz MI et al. Respiratory Bronchiolitis-Interstitial Lung Disease: Long-term outcome. Chest, 2007; 131:664-671.
14. Churg A, Muller NL, Wright JL. Respiratory bronchiolitis/ interstitial lung disease: fibrosis, pulmonary function, and evolving concepts. Arch Pathol Lab Med, 2010; 134:27-32
15. Katzenstein ALA, Mukhopadhyay S, Zanardi C, Dexter E. Clinically occult interstitial fibrosis in smokers: classification and significance of a surprisingly common finding in lobectomy specimens. Hum Pathol 2010: ahead of print.
16. Park JS, Brown KK; Tuder RM et al. Respiratory brochiolitis-associated interstitial lung disease: radiologic features with clinical and pathologic correlation. J Comp Assist Tomogr, 2002; 26(1):13-20.
17. Myers JL, Veal CF Jr, Shin MS, Katzenstein ALA. Respiratory bronchiolitis causing interstitial lung disease: a clinicopathologic study of six cases. Am Rev Respir Dis 1987;135:880–884.

Letícia Kawano Dourado
leticiakawano@hotmail.com

Pneumonia Intersticial Descamativa

Autores: Gustavo de Souza Portes Meirelles[1]; Viviane Baptista Antunes[2]

Serviço: Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (Unifesp-EPM)

[1]Professor Afiliado Doutor do Departamento de Diagnóstico por Imagem. Médico Radiologista do Fleury Medicina e Saúde.
[2]Mestrado em radiologia. Médica Colaboradora do Departamento de Diagnóstico por imagem. Médica Radiologista do Fleury Medicina e Saúde.

INTRODUÇÃO

A pneumonia intersticial descamativa (PID) é uma doença rara, que acomete quase exclusivamente pacientes tabagistas. Apesar de ser classificada como uma pneumonia intersticial idiopática[1], é atualmente considerada parte do espectro de doenças intersticiais relacionadas ao tabagismo, ao lado da bronquiolite respiratória associada a doença pulmonar intersticial (BR-DPI) e da histiocitose de céulas de Langerhans.[2] Raramente, um padrão histológico semelhante à PID pode ser encontrado em associação à inalação de poeiras, doenças metabólicas, reação a drogas e colagenoses.

RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, com 53 anos de idade, foi encaminhado ao ambulatório por quadro de dispneia progressiva há 2 anos, aos mínimos esforços há 6 meses, acompanhada por tosse e expectoração abundante. Referia ser ex-fumante há dois anos, com carga tabágica de 34 anos/maço; ter diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica, em uso de captopril 25 mg e hidroclorotiazida 25 mg; e trabalhar como pintor, embora não exercesse a profissão há 1 ano e meio por causa da dispneia. Negava outras exposições ocupacionais ou ambientais.

Ao exame físico, o paciente estava em regular estado geral, com frequências respiratória de 20 incursões por minuto e cardíaca de 72 batimentos por minuto. Apresentava murmúrios ventilatórios com estertores em velcro nas bases, assim como sinais de baqueteamento digital.

Na computadorizada de alta resolução (TCAR) eram observadas extensas áreas de enfisema centrolobular e parasseptal, com predomínio nos lobos superiores, por vezes confluentes, associadas a opacidades em vidro fosco difusas, mais proeminentes nos lobos inferiores. Também eram visíveis alguns cistos aéreos com paredes bem definidas e discreta distorção arquitetural, com bronquiectasias e bronquiolectasias de tração nos campos pulmonares inferiores. **(figuras 1 a 4)**

O paciente foi submetido à biópsia pulmonar cirúrgica nos lobos superior e inferior esquerdos, que evidenciou a presença de macrófagos volumosos contendo pigmento amarronzado e granuloso fino no citoplasma, identificados no interior de bronquíolos terminais/respiratórios e nos espaços alveolares; septos alveolares expandidos à custa de proliferação de tecido conjuntivo denso, infiltrado inflamatório e focos de hiperplasia e hipertrofia epitelial de padrão reacional.

Por meio da associação dos achados clínicos, radiográficos e histopatológicos, foi definido diagnóstico de PID.

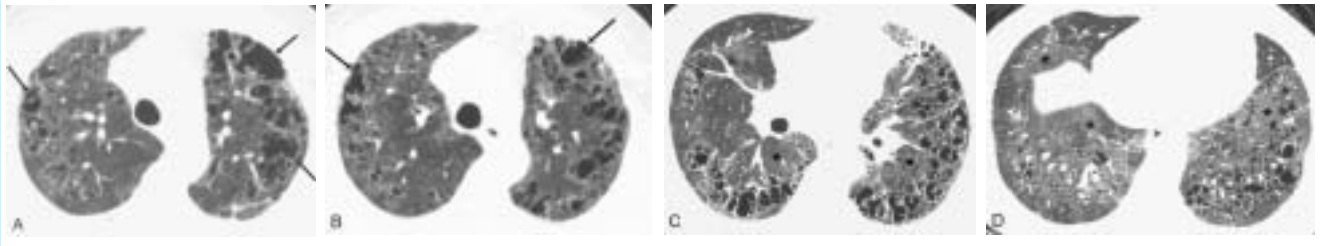


Fig. 1. *Cortes tomográficos nos campos pulmonares superiores (A e B) evidenciam focos de enfisema centrolobular e parasseptal confluentes (setas). Cortes realizados nos campos médios (C) e inferiores (D) demonstram melhor as opacidades em vidro fosco bilaterais (asteriscos), difusamente distribuídas, predominando nos lobos inferiores.*

DISCUSSÃO

O tabagismo é atualmente considerado um fator de risco para doenças intersticiais, entre elas a BR-DPI, a PID e a histiocitose de células de Langerhans. Estas entidades frequentemente coexistem nos mesmos pacientes.[2, 3]

A PID acomete quase exclusivamente tabagistas (mais de 90% dos casos). Afeta duas vezes mais homens que mulheres, geralmente entre os 30 a 50 anos de idade, com idade média de 40 anos. Os pacientes tipicamente apresentam um quadro de dispneia de início insidioso e tosse não produtiva. Ao exame clínico, aproximadamente metade dos pacientes apresenta estertores crepitantes à ausculta pulmonar e baqueteamento digital. O padrão pulmonar restritivo está presente na maior parte dos casos, com perda da capacidade de difusão e dos volumes pulmonares.[3, 4]

As alterações histopatológicas da PID são semelhantes às da BR-DPI, em que a presença de numerosos macrófagos pigmentados é o principal achado. A diferenciação entre estas duas entidades é feita por meio da caracterização da extensão do envolvimento, sendo que a BR-DPI é tipicamente bronquiolocêntrica, nos bronquíolos respiratórios e nos espaços alveolares adjacentes; e a PID se distribui difusamente nos espaços alveolares. Em muitos casos, observa-se uma sobreposição dos achados dessas duas entidades, tornando o diagnóstico patológico definitivo extremamente difícil. A presença de eosinófilos junto aos macrófagos e de espessamento septal por células inflamatórias e fibrose (geralmente leve) favorecem o diagnóstico de PID. Faveolamento discreto pode ser encontrado. Por estes motivos, alguns autores consideram a PID o espectro final da BR-DPI com achados patológicos parecidos e quase invariavelmente associados ao tabagismo.[3,5,6]

A radiografia de tórax apresenta baixas sensibilidade e especificidade no diagnóstico da PID, podendo ser normal em até 22% dos casos. Quando presentes, as principais alterações encontradas são opacidades mal definidas com distribuição basal e periférica. Outros achados incluem opacidades reticulares ou reticulonodulares, também predominando nos lobos inferiores.[1,3]

Na tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) a alteração típica é a presença de opacidades em vidro fosco, que podem ser periféricas, esparsas ou difusas. Tais opacidades mais comumente predominam nas bases e nas regiões periféricas. Pequenos cistos aéreos são identificados no interior das opacidades em vidro fosco em aproximadamente um terço dos casos. Embora possam ser observadas opacidades reticulares em até metade dos pacientes, a presença de faveolamento, distorção arquitetural e bronquiectasias de tração são achados incomuns. Enfisema pulmonar está presente em grande parte dos pacientes.[3,5,7]

O diagnóstico diferencial da PID é extenso, incluindo BR-DPI, pneumonite por hipersensibilidade aguda ou subaguda, sarcoidose e infecções, como a pneumocistose.

A interrupção do tabagismo é crucial para o tratamento, podendo levar à estabilização ou até mesmo à regressão da doença. Muitos pacientes recebem corticoidoterapia oral, apesar não ter uma resposta uniforme, com cerca de 25% dos pacientes evoluindo para progressão da doença apesar do tratamento. A sobrevida em 5 e 10 anos é de 95,2% e 69,5%, respectivamente.[3]1

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. Am J Respir Crit Care Med. 2002 Jan 15;165(2):277-304.
2. Balbi B, Cottin V, Singh S, De Wever W, Herth FJ, Robalo Cordeiro C. Smoking-related lung diseases: a clinical perspective. Eur Respir J. Feb;35(2):231-3.
3. Attili AK, Kazerooni EA, Gross BH, Flaherty KR, Myers JL, Martinez FJ. Smoking-related interstitial lung disease: radiologic-clinical-pathologic correlation. Radiographics. 2008 Sep-Oct;28(5):1383-96; discussion 96-8.
4. Ryu JH, Myers JL, Capizzi SA, Douglas WW, Vassallo R, Decker PA. Desquamative interstitial pneumonia and respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease. Chest. 2005 Jan;127(1):178-84.
5. Wittram C, Mark EJ, McLoud TC. CT-histologic correlation of the ATS/ERS 2002 classification of idiopathic interstitial pneumonias. Radiographics. 2003 Sep-Oct;23(5):1057-71.
6. Heyneman LE, Ward S, Lynch DA, Remy-Jardin M, Johkoh T, Muller NL. Respiratory bronchiolitis, respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease, and desquamative interstitial pneumonia: different entities or part of the spectrum of the same disease process? AJR Am J Roentgenol. 1999 Dec;173(6):1617-22.
7. Hartman TE, Primack SL, Swensen SJ, Hansell D, McGuinness G, Muller NL. Desquamative interstitial pneumonia: thin-section CT findings in 22 patients. Radiology. 1993 Jun;187(3):787-90.

Gustavo de Souza Portes Meirelles
gmeirelles@gmail.com

Um tributo a Bradford Hill e Richard Doll

Autora: Valdelis Novis Okamoto[1]

Serviço: Hospital AC Camargo – Unidade de Terapia Intensiva

[1]Doutora em Ciências (Área de concentração: Pneumologia) pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

A descoberta de que o tabagismo é causa de várias doenças foi uma das principais contribuições da ciência à saúde pública durante o século XX, com implicações que duram até os dias de hoje. Esta, no entanto, não foi a principal contribuição de Bradford Hill e Richard Doll.

Austin Bradford Hill nasceu em 1897, na Inglaterra. Sua família foi, por gerações, conhecida por importantes contribuições ao Reino Unido. Seu pai fez importantes observações sobre a circulação cerebral e também sobre os efeitos deletérios da descompressão rápida em mergulhadores. Nesse ambiente intelectualmente estimulante, Bradford Hill planejava estudar medicina. A eclosão da Primeira Guerra Mundial, no entanto, o levou a alistar-se e servir em frentes de batalha nas ilhas gregas. Um ano depois, contraiu tuberculose pulmonar, o que o levou de volta Inglaterra. Alijado de seu sonho de se tornar médico, estudou Economia, como estudante externo na Universidade de Londres. Ele estudava na cama, enquanto convalescia de um pneumotórax terapêutico. Formou-se bacharel em 1922, com louvor, tendo ido pessoalmente à Universidade apenas duas vezes, para as provas.

Melhor de saúde, começou a estudar estatística na Universidade de Londres, onde foi muito influenciado pelo entusiasmo e pelas idéias de Karl Pearson. Ao mesmo tempo, conseguiu seu primeiro *grant* para um estudo epidemiológico. O governo britânico estava interessado em saber a causa do excesso de mortalidade entre rapazes de 15 a 30 anos no interior do país. A conclusão do estudo foi que a causa do excesso de mortalidade era a migração seletiva dos rapazes mais saudáveis para as áreas urbanas. Na seqüência, passou a ocupar importantes posições relacionadas à saúde pública e na Universidade de Londres.

Por sua formação eclética, Bradford Hill pôde desempenhar seu mais importante papel – o de pioneiro no uso dos métodos estatísticos na pesquisa médica. Sua série de artigos, publicada originalmente no *Lancet* em 1937, e compilada no livro *Principles of Medical Statistics*, tornou-se referência e iniciou os médicos às ferramentas estatíticas. Ele fez ver à sociedade médica da época que muitos problemas científicos são estatísticos por natureza. Além disso, foi um pioneiro no delineamento de estudos, com importantes contribuições aos estudos de caso controle e coorte. Em 1946, ele introduziu os primeiros ensaios clínicos randomizados: o da vacina para *pertussis* e o da estreptomicina para o tratamento da tuberculose.

RELAÇÕES DE CAUSA E EFEITO: OS CRITÉRIOS DE HILL

A descoberta de que o tabagismo é um fator importante na ocorrência do câncer de pulmão gerou grande controvérsia na época. Os argumentos utilizados por Hill nessa discussão foram generalizados por ele, como critérios de causalidade, e ficaram conhecidos como *critérios de Hill*. São eles: força da associação (quanto maior a força da associação, mais provável a causalidade), consistência com outras investigações, especificidade da associação, temporalidade (a exposição antecede a doença), gradiente dose x resposta, plausibilidade biológica e coerência.

O TABAGISMO COMO CAUSA DE CÂNCER DO PULMÃO

A partir do final da Primeira Guerra, foi observado um aumento progressivo na prevalência de câncer de pulmão. Ele ocorria muito mais em homens do que em mulheres e mais nos centros urbanos do que no campo. O que se conhecia na época sobre a fisiopatologia do câncer era sua relação com a radiação ionizante e com produtos da combustão do carvão. A hipótese considerada mais provável para o aumento da prevalência do câncer de pulmão era a poluição atmosférica, associada à combustão do carvão. Hill e o jovem médico Richard Doll, delinearam um estudo caso controle para elucidar os fatores de risco associados a esse aumento de prevalência. É importante notar o caráter pioneiro do uso deste delineamento, que se tornou, mais tarde, um importante instrumento de pesquisa epidemiológica. No estudo, eles identificaram casos de câncer de pulmão, estômago e cólon em 20 hospitais da cidade de Londres e

Tabela 1: Proporção de fumantes e não fumantes em casos de câncer de pulmão e controles com doenças não neoplásicas

Presença de câncer de pulmão	Fumantes	Não fumantes	P
Homens			
Casos	647 (99,7%)	2 (0,3%)	
<0.0001			
Controles	622 (95,8%)	27 (4,2%)	
Mulheres			
Casos	41 (68,3%)	19 (31,7%)	0.016
Controles	28 (46,7%)	32 (53,3%)	

Dados de R. Doll e A.B.Hill, Smoking and carcinoma of the lung: preliminary report. BMJ 2: 739, 1950

controles sem câncer. Desenvolveram um questionário, avaliando possíveis fatores de risco. O resultado principal do estudo foi uma forte associação positiva entre tabagismo e câncer de pulmão **(tabela 1)**.

Tanto Bradford Hill, como Richard Doll fumavam na época (80% da população britânica adulta fumava). Ambos abandonaram o hábito à medida que analisavam os dados preliminares do estudo.

Ao enviarem o estudo para publicação preliminar, em 1949, foram aconselhados a ampliar a amostra para hospitais em outras cidades inglesas, com o intuito de aumentar sua validade externa. Os resultados dessa segunda fase do estudo foram consistentes com os da primeira. Achados semelhantes foram publicados pelos americanos Wynder e Graham, inclusive antes da publicação de Doll e Hill.

A controvérsia que se seguiu a essas publicações demandou evidências mais diretas da associação entre tabagismo e câncer de pulmão. Essas evidências teriam de vir de um estudo de coorte. Doll e Hill iniciaram a coorte dos médicos britânicos, que acompanhou 40 mil dos 60 mil médicos (fumantes e não fumantes) registrados na Grã-Bretanha. Eles responderam periodicamente a um questionário relativo ao hábito tabágico. Doll e Hill receberam dados sobre a ocorrência e causa de óbitos da coorte. Neste estudo, mais do que confirmar a forte associação entre tabagismo e câncer de pulmão, pode-se averiguar a associação do tabagismo com outras doenças, particularmente a bronquite crônica e o infarto do miocárdio. Planejado, inicialmente, para durar 2 anos e meio, o estudo acabou sendo estendido, frente aos achados, por mais de 50 anos. Seu último relato data de 2005, ano da morte de Richard Doll.

Richard Doll teve uma vida longa e prolífica. Na juventude, foi fascinado pela matemática e, apesar de ter se formado médico, sempre se interessou pelo uso da estatística na pesquisa clínica. Sua parceria de muitos anos com o Professor Bradford Hill resultou em uma das contribuições mais importantes da ciência para a saúde pública e também na evolução da epidemiologia clínica e sua integração à medicina moderna.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Doll R. Sir Austin Bradford Hill and the progress of medical science. BMJ 1995; 302:1521-6
2. Hill AB. The Environment and Disease: Association or Causation? Proceedings of the Royal Society of Medicine. Meeting January 14,1965.
3. Doll R. Smoking and Lung Cancer. Am J Respir Crit Care Med 200; 162: 4 – 6
4. Richmond C. Sir Richard Doll. BMJ.2005; 331: 295

Valdelis Novis Okamoto
val.okamoto@hcancer.org.br

PHENOTYPES AND ENDOPHENOTYPES

(Foundations for genetic studies of nicotine use and dependence)

FENÓTIPOS E ENDOFENÓTIPOS NO TABAGISMO

Monografia 20 da série NCI Tobacco Control Monograph Series Phenotypes and endophenotypes

Publicada pelo U.S. Department of Health and Human Services / National Cancer Institute, (disponível em http://cancercontrol.cancer.gov/tcrb/monographs/20/index.html)

Autora: Maria Vera Cruz de Oliveira[1]

Serviço: Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo

[1]*Coordenadora do Ambulatório de Tabagismo*

Em agosto de 2009 foi publicada pelo U.S. Department of Health and Human Services / National Cancer Institute, a monografia 20 da série NCI Tobacco Control Monograph Series: Phenotypes and endophenotypes (Foundations for genetic studies of nicotine use and dependence). A mesma está disponível em http://cancercontrol.cancer.gov/tcrb/monographs/20/index.html , na forma integral (13 capítulos / 654 páginas), o sumário executivo e uma coleção de slides.

A monografia está organizada em seis partes: 1.Considerações gerais sobre as pesquisas de genética e tabagismo; 2.Avaliação da relação entre a genética e os instrumentos para medir a dependência à nicotina; 3.Trajetórias do uso do tabaco e sua relação com a dependência à nicotina; 4.Endofenótipos; 5.Considerações epidemiológicas e metodológicas e 6.Sugestões para futuras pesquisas.

Esta força tarefa avaliou a literatura existente sobre o tema com os objetivos de descrever o papel da genética na etiologia da dependência à nicotina, e os fenótipos e endofenótipos como tradução da associação genética/comportamento.

O tabagismo é a maior causa evitável de morte no mundo e uma fonte de enormes gastos públicos com internações, mortes prematuras e tratamento de doenças crônicas decorrentes do uso do cigarro. Existe uma complexa interação entre a dependência à nicotina, a genética e fatores ambientais. É necessário entender estes aspectos para o planejamento de ações de saúde que diminuam o impacto das doenças tabaco relacionadas.

A partir da década de 50 do século passado foram publicados estudos relacionando as características genéticas com avaliações da intensidade da dependência à nicotina, a progressão do uso do tabaco desde a adolescência até a idade adulta, e a relação do tabagismo com outras dependências químicas.

Os instrumentos para avaliar a dependência à nicotina como o teste de Fagerstrom e escalas que identificam os motivos predominantes que levam o indivíduo a fumar, caso da escala de razões para fumar modificada[1] – já traduzida e validada no Brasil[2], dão a oportunidade de medir discretas dimensões da dependência que permitirão o mapeamento genético mais específico.

Define-se um fenótipo através de características individuais como sexo, idade, comorbidades, presença de outras dependências, padrão de recaídas freqüentes ou refratariedade ao tratamento para cessação do tabagismo, intensidade dos sintomas de abstinência e controle sobre o consumo de cigarros. Já os endofenótipos relacionam fatores anteriores ou vigentes durante a exposição à nicotina e o potencial para dependência à nicotina, sendo definidos através da motivação, afetividade, cognição e aspectos comportamentais. Os endofenótipos permitem a análise mais específica de comportamentos herdados ou componentes bilógicos dos fenótipos, bem como características neurocomportamentais (exemplo: personalidade).

As diferentes trajetórias do uso do tabaco se relacionam com a história familiar do tabagismo e o perfil individual de dependência à nicotina. A análise[3] de uma coorte seqüencial acompanhada por 25 anos permitiu identificar 6 trajetórias dos tabagistas: experimentadores, tabagistas de trajetória limitada, início precoce/fumante persistente, início no ensino médio/fumante persistente, início tardio/fumante persistente, abstêmios (estáveis ou em recaída). Também foram definidos fenótipos de cessação (abstêmios, em recaída e que nunca conseguiram interromper o tabagismo)

com diferenças mensuráveis em relação à dependência à nicotina, comorbidades, sintomas psicológicos e uso de álcool.

Há evidências de que o uso de tabaco e álcool na adolescência obedecem à padrões transmitidos geneticamente. Inclusive foram descritos genes comuns ao tabagismo e a outros comportamentos aditivos e comorbidades psiquiátricas, o que podemos definir como covariação fenotípica.

O tabagista regular (padrão regular de consumo de cigarros) tem em média 50% de características herdadas geneticamente.

Define-se fumante "pesado" como aquele que fuma todo dia, nunca fez tentativas para parar de fumar e nem intenciona fazê-lo. A prevalência estimada deste grupo varia entre 5 a 16% da população total de tabagistas. Algumas características destes indivíduos são determinadas geneticamente como fumar o primeiro cigarro com menos de 5 minutos após o despertar, grande carga tabagística, uso concomitante de álcool e depressão. Este grupo de tabagistas tende a ter baixo nível sócio econômico e frequentemente vivem situações de stress, compondo o perfil ambiental associado. Aguarda-se que as pesquisas genéticas respondam se a relação entre as variantes genéticas se altera em função da exposição a riscos ambientais neste grupo de tabagistas.

Os fatores ambientais, como a restrição ao uso de cigarro em ambientes fechados, tem um papel ainda não bem definido na dependência à nicotina. Da mesma forma o contexto sócio cultural pode ter um papel inibitório como é observado na China com uma prevalência mínima do tabagismo entre as mulheres, enquanto é a maior prevalência mundial entre os homens. Os estudos futuros deverão elucidar a associação entre os fatores genéticos, os comportamentais e os ambientais.

Lessov e colaboradores[4] concluem que a transmissão genética determina as características da tolerância à nicotina (73%), síndrome de abstinência (53%), fumar mais que o planejado (62%), horário do primeiro cigarro da manhã (68%), e número de cigarros consumidos no dia (70%). A dificuldade em interromper o tabagismo teria nas mulheres maior peso do componente genético (68%) do que entre os homens (54%).

Já é bem conhecida a importância dos genes CYP2A6, CYP2D6 e CYP1A1 na variação do metabolismo da nicotina, e o clearance da nicotina influencia os níveis plasmáticos da terapia de reposição da nicotina. O genótipo DRD2 também fornece respostas sobre o tratamento: o homozigótico InsC responde melhor à bupropiona enquanto o homozigótico DelC está vinculado a melhores resultados com a reposição de nicotina.

Aguardamos que a genética responda a várias dúvidas clínicas, mas é sem dúvida no tabagismo que estas respostas vão aumentar as chances de sucesso no tratamento, diminuindo o custo das doenças tabaco-relacionadas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tate JC et al. A critical review of the reasons for smoking scale. J Subst Abuse 1991;3(4):441-55.
2. Souza EST et al. Escala Razões Para Fumar Modificada: tradução e adaptação cultural para o português para uso no Brasil e avaliação da confiabilidade teste-reteste. J Bras Pneumol 2009;35(7):683-89.
3. Chassin L et al. The natural history of cigarette smoking from adolescence to adulthood in a midwestern community sample: Multiple trajectories and their psycho-social correlates. 2000;19(3):223-31.
4. Lessov CN et al. Defining nicotine dependence for genetic research: Evidence from Australian twins. Psychological Medicine 2004;34(5):865-79.

IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS AND EMPHYSEMA

Decreases survival associated with severe pulmonary arterial hypertension

FIBROSE PULMONAR IDIOPÁTICA E ENFISEMA

REDUÇÃO NA SOBREVIDA ASSOCIADA COM HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR GRAVE

Meiía, M; Carrillo G, ; Rojas-Serrano J; Estrada A; Suarez T; Alonso D; Emilio Barrientos; Gaxiola M; Navarro C; and Selman M. *Chest 2009; 136; 10-15*

Autor: Ronaldo Ferreira Macedo[1]

Serviço: Hospital e Maternidade Celso Pierro e PUC-Campinas

[1]Médico-assistente da Clínica Médica do Hospital Estadual de Sumaré . Médico da Unidade de Emergência Referenciada do Hospital de Clínicas da Unicamp.

Resumo

A fibrose pulmonar idiopática (FPI) é uma doença progressiva, de etiologia desconhecida e usualmente letal. A avaliação das tomografias de tórax de alta resolução (TCAR) de alguns pacientes com FPI apresentam alterações fibróticas associadas com lesões enfisematosas. Não se pode afirmar que se trata de uma entidade a parte ou um subgrupo de FPI, porém estudos preliminares sugerem que

esta associação altere o prognóstico de forma negativa.

Neste estudo retrospectivo, foram avaliados pacientes com diagnóstico de FPI, dos arquivos do National Institute of Respiratory Diseases, México, de 1996 a 2006, com o objetivo de avaliar, primeiramente, a prevalência de enfisema e de comparar variáveis clinicas, exposição ao tabaco, função pulmonar, HAP e mortalidade entre pacientes com diagnóstico de FPI sem e com enfisema associado.

O diagnóstico de FPI foi revisto de acordo com os critérios estabelecidos pelo consenso ATS/ERS. A avaliação da carga tabágica foi descrita em anos-maço, sendo considerados fumantes ativos (fumantes atuais ou que pararam há menos de 12 meses), ex-fumantes (que pararam há mais de 12 meses) , e não fumantes.

A função pulmonar foi avaliada por meio de espirometria, pletismografia, gasometria arterial e oximetria de pulso no repouso e no exercício. A HAP foi avaliada via ecocardiograma transtorácico sendo considerada positiva uma pressão sistólica da artéria pulmonar estimada (PSAPe) maior ou igual a 45 mmhg. A TCAR foi avaliada por dois observadores independentes quanto à presença de FPI associada ou não a enfisema sendo considerada a associação quando mais de 10% do pulmão estivesse afetado por lesões enfisematosas.

Foram avaliados 110 pacientes que possuíam diagnóstico de FPI confirmada já na primeira consulta. Setenta e dois porcento eram do sexo masculino e 56% tinham história de tabagismo e houve uma forte associação entre estas duas variáveis. [OR 17,3%; 95% CI 5.02 to 74; p< 0,0001].

No resultado da comparação entre pacientes com FPI sem e com enfisema associado foi observado uma prevalência de enfisema em 28% (31/110 pacientes), sendo este achado significativamente associado a duas variáveis: sexo masculino (OR, 18; 95% CI 2,7 até 773,7 p= 0.0003) e tabagismo (OR 3,8; 95% CI 1,36 até 11,6; p= 0,004). Outro ponto significativo foi a associação entre os pacientes com FPI + enfisema e a presença de HAP grave (PSAPe 82,3 ± 20,2 vs 56,7 ±15,3 mmHg, respectivamente; p< 0,0001) sendo que nenhum paciente com FPI + enfisema apresentou medida de PSAPe normal. A extensão do enfisema apresentou também uma correlação positiva com a PSAPe (Spearman ñ = 0,58; p< 0,0001).

O escore de fibrose em TCAR também foi significativamente maior no grupo FPI + enfisema quando comparado com FPI isolada (1,75 ±0,36 vs 1,55 ± 0,38, respectivamente, p=0.015). Já os níveis de CVF, VEF1, PaO2 e SpO2 analisados em ambos os grupos foram similares, porém a medida da SpO2 ao exercício teve um decréscimo médio significativo no grupo FPI + enfisema em relação ao grupo FPI (74,8± 5,9 vs 71 ± 6,9, respectivamente, p< 0,01).

O tempo médio de sobrevida foi significativamente menor no grupo de FPI + enfisema quando comparado ao grupo FPI (25 vs 34 meses p=0,01). Quando aplicado o modelo de regressão COX, as duas variáveis mais importantes associadas à mortalidade foram: CVF<50% do predito (HR 2,6; 95% CI 1,19 - 5,64; p= 0.016) e PSAPe maior ou igual a 75mmHg (HR 2,25; 95% CI 1,12 – 4,54; p=0.022).

Não é claro se a associação de FPI com enfisema é uma entidade clinica distinta ou apenas um fenótipo clinico diferente (principalmente em homens fumantes). Da mesma maneira, não está esclarecido se as lesões enfisematosas e fibróticas desenvolvem-se de forma independente e/ou o aparecimento de uma delas modifica a evolução da outra. Alguns modelos experimentais têm sido propostos a fim de explicar esta associação, como a avaliação da expressão do TNF-á, do fator de crescimento derivado de plaquetas e algumas metaloproteases.

O presente estudo revelou que a prevalência desta associação é mais comum do que se esperava, próximo de 30% dos pacientes com FPI, e conseguiu identificar duas importantes variáveis preditoras de sobrevida: CVF e HAP. No entanto, não foi possível por meio de análise estratificada e de modelo de regressão correlacionar a presença do enfisema como preditor significativo de sobrevida, talvez devido a sua forte associação com HAP. As limitações do estudo estão na sua natureza retrospectiva e no pequeno número de pacientes, além de a avaliação da PSAP não ter sido via cateterização cardíaca direita.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Pode-se afirmar que a presença de enfisema em pacientes com FPI é mais freqüente do que se esperava e parece ser um importante fator prognóstico. A diminuição da sobrevida dos pacientes com FPI e enfisema em comparação a FPI isolada, talvez se deva à hipertensão pulmonar e restrição graves que caracterizam estes pacientes.

Estes achados ressaltam a importância de, frente a um doente tabagista com FIP, buscar ativamente a existência de enfisema e hipertensão pulmonar. A presença destes achados possivelmente terá influência no prognóstico estimado e na sobrevida deste paciente.

Tabagismo: Fator protetor na pneumonite de hipersensibilidade?

AUTOR: Mariana Silva Lima[1]

SERVIÇO: Doenças do Aparelho Respiratório (DAR) – Hospital do Servidor Público Estadual (HSPE)

[1]Doutora em Pneumologia pela Unifesp, Médica Assistente

INTRODUÇÃO

A pneumonite de hipersensibilidade (PH), também chamada de alveolite alérgica extrínseca, é uma doença causada pela inalação de antígenos capazes de desencadear uma resposta inflamatória em pequenas vias aéreas e parênquima pulmonar. O reconhecimento e afastamento do antígeno precocemente tornam possível a reversão completa do processo inflamatório, enquanto que um diagnóstico tardio pode levar à doença pulmonar progressiva com deposição de tecido fibrótico e irreversibilidade das lesões pulmonares. Na fase tardia, mesmo com a retirada da exposição antigênica e instituição do tratamento, a doença pode progredir levando a óbito.[1]

A incidência da PH é menor em fumantes que em não fumantes como já descrito em várias séries. O suposto efeito protetor da nicotina seria devido aos seus efeitos imunomoduladores e anti-fibróticos. Vários processos imunológicos tem sido estudados para explicar essa ação protetora. Por outro lado, acha-se que os pacientes tabagistas, no início dos sintomas da doença, apresentam um pior prognóstico.

EPIDEMIOLOGIA

A epidemiologia da pneumonite de hipersensibilidade permanece incerta.[2, 3] A prevalência da PH está relacionada com a atividade profissional, hábitos, estação do ano ou localização geográfica, o que dificulta a interpretação dos resultados dos estudos epidemiológicos nessa doença.

Em registros internacionais de doenças pulmonares intersticiais, a PH responde por 3 a 13% dos casos.[4] Na fase aguda ou subaguda, a doença pode ser facilmente confundida com estados gripais ou asma brônquica. Nas fases mais avançadas, padrões histológicos das pneumonias intersticiais idiopáticas podem estar relacionados com exposição a antígenos orgânicos,[5] o que pode contribuir para a dificuldade no diagnóstico da PH na fase crônica.

A prevalência da PH parece ser mais alta do que a atualmente reconhecida, principalmente em suas formas crônicas. A aparente baixa prevalência da doença pode estar relacionada com a grande parcela de pacientes que apresenta discreta repercussão clínica, ou um quadro subclínico não detectado ou diagnosticado. A ausência de identificação do antígeno e o conhecimento limitado dos mecanismos de patogênese da doença têm contribuído para o desenvolvimento de apresentações crônicas e recorrentes.[3]

ETIOLOGIA

Vários antígenos têm sido implicados na etiologia da PH. As três maiores categorias de antígenos são agentes microbianos, proteínas de origem animal e agentes químicos. Dentre os agentes microbianos, situam-se as bactérias, fungos e amebas. Alguns antígenos são amplamente conhecidos, bem como as suas formas de apresentação clínica, radiológica e patológica. Os principais estudos epidemiológicos foram realizados com *pulmão do fazendeiro* e *pulmão dos criadores de pássaros*. A exposição ao mofo, em ambiente doméstico ou no local de trabalho, é cada vez mais estudada, sendo implicada como causa importante de PH.[6-9]

Outras fontes de exposição, recentemente relacionadas como causadoras de PH, foram: banheiras aquecidas (água contaminada por micobactérias do complexo *Mycobacterium avium*); fluidos utilizados na limpeza de ferramentas metálicas (crescimento de *Mycobacterium immunogenum*, *Moraxella*, *Pseudomonas e* fungos que são exalados no ambiente); pipocas de microondas (inalação de vapores químicos exalados dos condimentos amanteigados); fábricas de tecido (inalação de microfibras sintéticas como polímeros de polipropileno e etileno). Cada fonte de exposição resulta em particularidades nas manifestações clínicas, funcionais, radiológicas e histológicas dos pacientes com PH.

IMUNOPATOGÊNESE E O PAPEL DA NICOTINA

Para a compreensão do mecanismo pelo qual a nicotina vai interferir no processo de desenvolvimento da PH, é fundamental o conhecimento sobre a imunopatogênese da doença. Fatores genéticos e ambientais influenciam a

susceptibilidade dos indivíduos para o desenvolvimento da PH. Dos pacientes expostos a determinado antígeno, apenas uma pequena porcentagem (5-15%) vai desenvolver a doença.[10] A interação entre o agente causal e o sistema imune do hospedeiro é fundamental para a patogênese da doença. Muitos aspectos influenciam a capacidade do antígeno em causar PH: (1) tamanho menor que 3mm de diâmetro, que facilita os antígenos chegarem aos bronquíolos e alvéolos, desencadeando a reação de hipersensibilidade mediada por imunocomplexos (tipo III); (2) poder de ativar a cascata de complemento através da via alternativa; (3) concentração antigênica; (4) duração e freqüência da exposição ao antígeno; (5) solubilidade do antígeno; (6) resistência à degradação pelo sistema respiratório.[11]

Os fatores relacionados ao hospedeiro ainda não estão bem definidos. Há tentativas no sentido de provar que fatores genéticos interferem na manifestação clínica da doença. Alguns genes do complexo de histocompatibilidade humano devem estar envolvidos. Os alelos HLA DR7, HLA B8 e HLA-DQw3 foram relacionados respectivamente ao *pulmão dos criadores de pássaros*,[12] *pulmão do fazendeiro*[13] e *pulmão típico do verão japonês*.[14]

A imunopatogênese da PH é complexa e muitas questões ainda não foram elucidadas. Dois mecanismos de resposta imunológica têm sido implicados na origem da lesão pulmonar: reação de hipersensibilidade tipo III e tipo IV. Na reação de hipersensibilidade tipo III, a resposta imunológica ocorre por meio da formação de imunocomplexos e ativação da cascata de complemento. Os macrófagos alveolares, ativados por C5, liberam as citocinas responsáveis pelas reações da fase aguda, fato que acontece de 4 a 48 horas após contato com o antígeno.[11] A reação de hipersensibilidade tardia tipo IV, mediada por células T, é desencadeada no período de 12 horas a alguns meses após a exposição. O aumento do número de linfócitos T na PH pode estar relacionado à ausência de apoptose. O predomínio dos linfócitos T CD8+ leva a uma redução da relação CD4+/CD8+. Essa redução nem sempre é observada, principalmente nas fases mais avançadas da doença e na PH por isocianatos.[15]

Os macrófagos ativados liberam fator de necrose tumoral a (TNF-a) e interleucina (IL) 1 que provocam febre e outras reações da fase aguda. Os fatores quimiotáticos produzidos por macrófagos são: 1) IL-8, que primeiro atrai neutrófilos, depois linfócitos T e monócitos; 2) proteína quimioatrativa de monócitos-1 que em condições patológicas promove a infiltração de macrófagos e monócitos; 3) proteína inflamatória macrofágica-1a, um fator quimiotático de monócitos, macrófagos e linfócitos T CD8+, e que também promove a diferenciação de linfócitos T CD4+ Th0 em Th1; 4) IL-6 é fator quimiotático e de maturação das células CD8+ em células citotóxicas, promove ainda a diferenciação de células B em plasmócitos.[15, 16]

Os macrófagos ativados são capazes de liberar IL-12 que induz a diferenciação de linfócitos Th0 em Th1.[16] Quando a proporção de Th1/Th2 está pendente para o lado da resposta Th1, a doença parece ser mais avançada. Por outro lado, citocinas como a IL-10 também estão envolvidas na patogenia da PH com função de regular a gravidade da doença, inibindo a inflamação e a formação de granulomas.[17]

Na fase subaguda da doença, citocinas produzidas por linfócitos T CD4+ vão desempenhar seu papel através, principalmente, do aumento de interferon gama (IFN-g). Linfócitos Th1 e Th2 são subprodutos de linfócitos T CD4+. As citocinas Th1 são IL-2, IL-12 e IFN-g, as quais regulam as reações de hipersensibilidade tardias.[15] Em modelos experimentais de PH, foi comprovado que o IFN-g é essencial na formação do granuloma.[18] Os linfócitos T CD8+ são células supressoras-citotóxicas que também exibem papel como transportadoras de partículas de alta densidade que são homólogas ao TNF-a. Além disso, expressam IFN-g e tem outras capacidades funcionais típicas dos linfócitos TH1.[19]

Macrófagos ativados, na fase crônica da PH, liberam TGF-b, uma citocina pró-fibrótica, potente estimulador de fibrose e angiogênese. O TGF-b também pode ser encontrado associado à matriz extracelular junto a inibidores de proteína C e de fibrinólise conduzindo a um excessivo acúmulo dessa matriz.[16, 20]

A PH é descrita em várias séries como uma doença em que o tabagismo age como agente protetor.[21-23] A nicotina inibe a proliferação linfocitária, as citocinas produzidas por macrófagos (IL-1b, TNF-a, IL-6 e IL-12) e a proliferação fibroblástica. Em modelo animal, foi demonstrado que a nicotina é responsável, pelo menos em parte, pela proteção observada em tabagistas contra o desenvolvimento da PH.[24] A nicotina exerce papel inibitório na produção de IFN-g e TNF-a e não interfere nas medidas de IL-10 que tem ação antiinflamatória.[24]

Um outro fator ambiental inerente ao hospedeiro, que pode interferir na manifestação da PH, é a infecção viral. Ela provoca recrutamento de células inflamatórias nas vias aéreas e pode ter efeito sinérgico com um alérgeno pré-existente.[25] É possível que as infecções virais possam modular as respostas inflamatórias com o aumento de citocinas pela via Th1 e consequente produção de IFN-g favorecendo as reações de hipersensibilidade.[19]

APRESENTAÇÕES CLÍNICAS

Existem algumas classificações propostas para as formas de apresentações clínicas da pneumonite de hipersensibilidade, mas nenhuma é totalmente satisfatória devido à grande variabilidade de apresentações e curso da doença.[26-28] A PH é classificada em formas aguda, subaguda e crônica de acordo com a freqüência, duração e intensidade da exposição, bem como com o tempo de história dos sintomas clínicos.[29]

A PH aguda é a forma de apresentação mais comum e a menos diagnosticada. Os sintomas se iniciam de 2 a 9 horas após a exposição com dispnéia, tosse seca, adinamia e febre. Muitas vezes é confundida com gripe.[29] Nessa fase da doença, os pacientes podem progredir para insuficiência respiratória aguda com taquipnéia, taquicardia, ausculta pulmonar com estertores inspiratórios e hipoxemia acentuada.[27] Para o

diagnóstico, é importante estabelecer uma relação causal entre o início dos sintomas e a exposição a antígeno conhecido como causador de PH. Episódios recorrentes dos sintomas são comuns nessa fase e também ajudam no diagnóstico.[30] O curso clínico pode ser não progressivo e intermitente com resolução dos sintomas após o afastamento do antígeno ou progressivo para uma fase subaguda.[26]

Estudo avaliou tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) evolutivamente em pacientes com *pulmão do fazendeiro* (n=88) comparando com grupo controle de fazendeiros (n=83). Os autores relataram os seguintes achados: presença de enfisema foi mais frequente em tabagistas nos dois grupos; maior frequência de enfisema no grupo de *pulmão do fazendeiro* (23% versus 7%, p=0,006); pacientes que relatavam episódios recorrentes de sintomas apresentaram maior tendência ao enfisema.[31]

Estudos relatam que o enfisema, mesmo em pacientes não fumantes, é mais freqüente do que a presença de sinais de fibrose pulmonar no curso crônico do *pulmão de fazendeiro*.[32] As principais repercussões em longo prazo do *pulmão do fazendeiro* são: obstrução ao fluxo aéreo e enfisema observado à TCAR.[31-33] Os estudos não descrevem claramente ou ilustram o padrão de enfisema, mas parece ser semelhante ao enfisema relacionado com o tabagismo. O mecanismo de desenvolvimento do enfisema na PH permanece desconhecido.[3]

Os testes de broncoprovocação podem demonstrar presença de hiperresponsividade brônquica leve em pacientes com *pulmão do fazendeiro*,[34] embora não haja evidência de correlação entre os diagnósticos de asma e PH.[26] A prevalência de obstrução na PH não é bem documentada, mas Pepys et al encontraram que 10% de 205 pacientes com *pulmão do fazendeiro* tinham padrão funcional obstrutivo.[35]

Na forma subaguda, os sintomas se desenvolvem de forma gradual e a intensidade da exposição é variável, mas em geral de baixa intensidade. Os sintomas mais freqüentes são dispnéia progressiva aos esforços, tosse, fadiga, perda de peso e febre baixa.[29] Também pode ser descrita como evolução da forma aguda com sintomas recorrentes relacionados com a exposição.[20,29] Pacientes que evoluem com episódios recorrentes de sintomas por meses a anos, piora nos valores das provas de função pulmonar e persistência de nódulos centrolobulares à TCAR têm maior risco de desenvolver PH crônica.[20, 36]

A fonte de exposição na forma crônica é mais difícil de ser encontrada, geralmente é de baixa intensidade e contínua por meses a anos. O paciente não valoriza e não relaciona a exposição com a sintomatologia, sendo necessária investigação atenta. Mesmo com procura insistente, em alguns casos não se consegue definir o agente responsável. O início dos sintomas é lento e progressivo de meses a anos.[29] A fase crônica se caracteriza pela presença de fibrose pulmonar[11, 29] que pode ser evidenciada por meio de achados radiológicos e histológicos. Estertores em velcro são achados freqüentes na PH crônica.[20] O grasnido é um som pulmonar de alta freqüência, musical, no final da inspiração e reflete o comprometimento bronquiolar observado em pacientes com PH crônica.[37]

No México, a doença pulmonar intersticial mais freqüente é o *pulmão dos criadores de pássaros* na fase crônica.[38] Os pacientes acometidos com maior freqüência são mulheres. A exposição aos pássaros em geral é domiciliar, de baixa intensidade e continuada. Episódios de recorrência dos sintomas estão ausentes. Baqueteamento digital pode ser observado em fases avançadas da doença e parece predizer pior prognóstico.[39] O distúrbio ventilatório mais freqüente é o restritivo com redução dos volumes pulmonares, aumento da retração elástica e diminuição da capacidade de difusão pulmonar para o monóxido de carbono (D_{CO}) e da saturação da oxihemoglobina com o exercício.[20, 26] O prognóstico desses pacientes não é favorável, principalmente na presença de fibrose pulmonar extensa e faveolamento, apesar do tratamento e retirada do antígeno.[38]

Em estudo nacional, onde foram avaliados 103 pacientes com PH diagnosticados por biópsia cirúrgica, foi observado que essa população foi muito semelhante aos casos descritos em *pulmão dos criadores de pássaros*: doença com predomínio em mulheres, exposição doméstica e de baixo grau, distúrbio ventilatório restritivo e com prognóstico diferente do pulmão de fazendeiro na fase aguda.[40] Nessa série de PH subaguda e crônica, o mofo foi o agente etiológico mais prevalente, isolado ou associado aos pássaros. Apenas 13% desses pacientes eram tabagistas na época do início dos sintomas. O tabagismo atual ou prévio foi mais freqüente nos pacientes do sexo masculino, com baqueteamento digital ao exame físico e presença de fibrose à TCAR.[40]

Apesar do tabagismo não ser comum em pacientes com PH,[21,22,30,40] ele não foi identificado como preditor independente do diagnóstico.[30] De maneira semelhante ao que ocorre na PH, a sarcoidose também é uma doença menos freqüente em tabagistas. O tabagismo também é descrito como agente de proteção para a pneumonite actínica após radioterapia.

CONCLUSÃO

O efeito inibitório da nicotina não pode ser explicado somente pelo fato de que a PH é menos freqüente em tabagistas, mas também pela má evolução da doença em pacientes tabagistas. O efeito protetor pode ser suficiente para prevenir a PH aguda, mas os pacientes podem ter um curso clínico desfavorável. A doença pode progredir causando uma lesão pulmonar irreversível, mesmo antes de o diagnóstico ter sido feito, explicando o mau prognóstico desses pacientes.

É necessário deixar claro que, apesar de a nicotina exercer um aparente efeito antiinflamatório e imunossupressor, a doença em pacientes tabagistas parece ter um curso clínico mais insidioso, sem episódios de sintomas recorrentes e com menor sobrevida.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jacobs RL, Andrews CP, Coalson JJ. Hypersensitivity pneumonitis: beyond classic occupational disease-changing concepts of diagnosis and management. Ann Allergy Asthma Immunol 2005;95(2):115-28.
2. Rose C, King TE, Jr. Controversies in hypersensitivity pneumonitis. Am Rev Respir Dis 1992;145(1):1-2.
3. Fink JN, Ortega HG, Reynolds HY, Cormier YF, Fan LL,

Franks TJ, et al. Needs and opportunities for research in hypersensitivity pneumonitis. Am J Respir Crit Care Med 2005;171(7):792-8.
4. Tinelli C, De Silvestri A, Richeldi L, Oggionni T. The Italian register for diffuse infiltrative lung disorders (RIPID): a four-year report. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 2005;22 Suppl 1:S4-8.
5. Jacobs RL, Andrews CP, Coalson J. Organic antigen-induced interstitial lung disease: diagnosis and management. Ann Allergy Asthma Immunol 2002;88(1):30-41.
6. Dales RE, Burnett R, Zwanenburg H. Adverse health effects among adults exposed to home dampness and molds. Am Rev Respir Dis 1991;143(3):505-9.
7. Apostolakos MJ, Rossmoore H, Beckett WS. Hypersensitivity pneumonitis from ordinary residential exposures. Environ Health Perspect 2001;109(9):979-81.
8. Bush RK, Portnoy JM, Saxon A, Terr AI, Wood RA. The medical effects of mold exposure. J Allergy Clin Immunol 2006;117(2):326-33.
9. Navarro C, Mejia M, Gaxiola M, Mendoza F, Carrillo G, Selman M. Hypersensitivity pneumonitis: a broader perspective. Treat Respir Med 2006;5(3):167-79.
10. Lopez M, Salvaggio JE. Epidemiology of hypersensitivity pneumonitis/allergic alveolitis. Monogr Allergy 1987;21:70-86.
11. Bourke SJ, Dalphin JC, Boyd G, McSharry C, Baldwin CI, Calvert JE. Hypersensitivity pneumonitis: current concepts. Eur Respir J Suppl 2001;32:81s-92s.
12. Selman M, Teran L, Mendoza A, Camarena A, Martinez-Cordero E, Lezama M, et al. Increase of HLA-DR7 in pigeon breeder's lung in a Mexican population. Clin Immunol Immunopathol 1987;44(1):63-70.
13. Flatherty DK, Iha T, Chmelik R, Dickie H, Reed CE. HL-A-8 in farmer's lung. Lancet 1975;2(7933):507.
14. Ando M, Hirayama K, Soda K, Okubo R, Araki S, Sasazuki T. HLA-DQw3 in Japanese summer-type hypersensitivity pneumonitis induced by Trichosporon cutaneum. Am Rev Respir Dis 1989;140(4):948-50.
15. Girard M, Israel-Assayag E, Cormier Y. Pathogenesis of hypersensitivity pneumonitis. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2004;4(2):93-8.
16. Patel AM, Ryu JH, Reed CE. Hypersensitivity pneumonitis: current concepts and future questions. J Allergy Clin Immunol 2001;108(5):661-70.
17. Gudmundsson G, Bosch A, Davidson BL, Berg DJ, Hunninghake GW. Interleukin-10 modulates the severity of hypersensitivity pneumonitis in mice. Am J Respir Cell Mol Biol 1998;19(5):812-8.
18. Gudmundsson G, Hunninghake GW. Interferon-gamma is necessary for the expression of hypersensitivity pneumonitis. J Clin Invest 1997;99(10):2386-90.
19. Agostini C, Trentin L, Facco M, Semenzato G. New aspects of hypersensitivity pneumonitis. Curr Opin Pulm Med 2004;10(5):378-82.
20. Mohr LC. Hypersensitivity pneumonitis. Curr Opin Pulm Med 2004;10(5):401-11.
21. Warren CP. Extrinsic allergic alveolitis: a disease commoner in non-smokers. Thorax 1977;32(5):567-9.
22. Bourke SJ, Carter R, Anderson K, Boyd J, King S, Douglas B, et al. Obstructive airways disease in non-smoking subjects with pigeon fanciers' lung. Clin Exp Allergy 1989;19(6):629-32.
23. Baldwin CI, Calvert JE, Todd A, Bourke S, Allen A. Smoking and immune responses in pigeon fanciers' lung. Biochem Soc Trans 1997;25(2):325S.
24. Blanchet MR, Israel-Assayag E, Cormier Y. Inhibitory effect of nicotine on experimental hypersensitivity pneumonitis in vivo and in vitro. Am J Respir Crit Care Med 2004;169(8):903-9.
25. Gudmundsson G, Monick MM, Hunninghake GW. Viral infection modulates expression of hypersensitivity pneumonitis. J Immunol 1999;162(12):7397-401.
26. Selman-Lama M, Perez-Padilla R. Airflow obstruction and airway lesions in hypersensitivity pneumonitis. Clin Chest Med 1993;14(4):699-714.
27. Boyd G, McSharry CP, Banham SW, Lynch PP. A current view of pigeon fancier's lung. A model for pulmonary extrinsic allergic alveolitis. Clin Allergy 1982;12 Suppl:53-9.
28. Cormier Y, Lacasse Y. Keys to the diagnosis of hypersensitivity pneumonitis: the role of serum precipitins, lung biopsy, and high-resolution computed tomography. Clin Pulm Med 1996;3(2):72-77.
29. Richerson HB, Bernstein IL, Fink JN, Hunninghake GW, Novey HS, Reed CE, et al. Guidelines for the clinical evaluation of hypersensitivity pneumonitis. Report of the Subcommittee on Hypersensitivity Pneumonitis. J Allergy Clin Immunol 1989;84(5 Pt 2):839-44.
30. Lacasse Y, Selman M, Costabel U, Dalphin JC, Ando M, Morell F, et al. Clinical diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. Am J Respir Crit Care Med 2003;168(8):952-8.
31. Erkinjuntti-Pekkanen R, Rytkonen H, Kokkarinen JI, Tukiainen HO, Partanen K, Terho EO. Long-term risk of emphysema in patients with farmer's lung and matched control farmers. Am J Respir Crit Care Med 1998;158(2):662-5.
32. Lalancette M, Carrier G, Laviolette M, Ferland S, Rodrique J, Begin R, et al. Farmer's lung. Long-term outcome and lack of predictive value of bronchoalveolar lavage fibrosing factors. Am Rev Respir Dis 1993;148(1):216-21.
33. Erkinjuntti-Pekkanen R, Kokkarinen JI, Tukiainen HO, Pekkanen J, Husman K, Terho EO. Long-term outcome of pulmonary function in farmer's lung: a 14 year follow-up with matched controls. Eur Respir J 1997;10(9):2046-50.
34. Monkare S, Haahtela T, Ikonen M, Laitinen LA. Bronchial hyperreactivity to inhaled histamine in patients with farmer's lung. Lung 1981;159(3):145-51.
35. Pepys J, Jenkins PA. Precipitin (F.L.H.) Test in Farmer's Lung. Thorax 1965;20:21-35.
36. Salvaggio JE. Extrinsic allergic alveolitis (hypersensitivity pneumonitis): past, present and future. Clin Exp Allergy 1997;27 Suppl 1:18-25.
37. Earis JE, Marsh K, Pearson MG, Ogilvie CM. The inspiratory "squawk" in extrinsic allergic alveolitis and other pulmonary fibroses. Thorax 1982;37(12):923-6.
38. Perez-Padilla R, Salas J, Chapela R, Sanchez M, Carrillo G, Perez R, et al. Mortality in Mexican patients with chronic pigeon breeder's lung compared with those with usual interstitial pneumonia. Am Rev Respir Dis 1993;148(1):49-53.
39. Sansores R, Salas J, Chapela R, Barquin N, Selman M. Clubbing in hypersensitivity pneumonitis. Its prevalence and possible prognostic role. Arch Intern Med 1990;150(9):1849-51.
40. Lima MS, Coletta ENAM, Ferreira RG, Jasinowodolinski D, Arakaki JSO, Rodrigues SCS, et al. Subacute and chronic hypersensitivity pneumonitis: histopathological patterns and survival. Respir Med 2009;103:508-515.

Mariana Silva Lima
limamariana@uol.com.br.

SPIRIVA® Respimat®

brometo de tiotrópio

Inovação e simplicidade em terapia inalatória.[1]

Anticolinérgico de longa ação[2]

- Melhora sustentada da função pulmonar e qualidade de vida[3]
- Melhora da dispnéia e capacidade de exercício[3]
- Reduz exacerbações e hospitalizações[3]
- Reduz a mortalidade[3]

A intervenção na fase moderada da DPOC com SPIRIVA® Respimat® pode reduzir a progressão da doença.[4-5]

Referencias Bibliográficas: 1. Newman SP. Use of gamma scintigraphy to evaluate the performance of new inhalers. J Aerosol Med 12: 1999. (suppl1), S25 – S31. 2. Calverley PMA, Lee A, Towse L, Anzueto A, Kesten S. Effect of tiotropium bromide on circadian variation in airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 58, 2003, 855 – 860. 3. Tashkin Dp, Celli B, Senn S, et al, on behalf of the UPLIFT® understanding potential Long – term impacts on function with tiotropium) study investigators. A 5-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. N Eng J Med. 2008; 359 : 1554. 4. Decramer M, Celli B, Kesten S, Lystig T, Mehra S, Tashkin Dp, UPLIFT Investigators. Effect of tiotropium on out comes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT) : a prespecified subgroup analysis of a randomized controlled trial. Lancet, published online August 28, 2008; DOI:10.1016/S0140-6736(08)61269-8. 5. Decramer M. Tiotropium as essential maintenance therapy in COPD. Symp 'Defining Essential Maintenance Therapy in COPD' at the 15th Ann Cong of the European Respiratory Society, Copenhagen, Sep 2005 Eur Respir Rev 15 (99); (2006): 51-57.

SPIRIVA® RESPIMAT® (BROMETO DE TIOTRÓPIO) - USO ADULTO. **APRESENTAÇÃO:** FRASCO COM 4ML. **INDICAÇÃO:** DPOC. **CONTRAINDICAÇÕES:** HIPERSENSIBILIDADE AOS SEUS COMPONENTES. **REAÇÕES ADVERSAS:** BOCA OU PELE SECA, TONTURA, ARRITMIAS, DISFONIA, EPISTAXE, TOSSE, FARINGITE, LARINGITE, GENGIVITE, GLOSSITE, ESTOMATITE, CANDIDÍASE OROFARÍNGEA, DISFAGIA, DISPEPSIA, PRURIDO, HIPERSENSIBILIDADE, RASH, URTICÁRIA, BRONCOESPASMO, EDEMA ANGIONEURÓTICO, GLAUCOMA, VISÃO EMBAÇADA, INFECÇÃO E ÚLCERA DE PELE, RETENÇÃO E INFEÇÃO URINÁRIA, DISÚRIA, DESIDRATAÇÃO, INSÔNIA, SINUSITE, CONSTIPAÇÃO, OBSTRUÇÃO INTESTINAL, ÍLEO PARALÍTICO, EDEMA ARTICULAR. **PRECAUÇÕES:** NÃO USAR COMO TERAPIA DE RESGATE; CUIDADO NO GLAUCOMA DE ÂNGULO FECHADO, HIPERPLASIA DA PRÓSTATA, OBSTRUÇÃO DO COLO DA BEXIGA, ARRITMIAS, CLEARANCE DE CREATININA ≤50ML/MIN, TONTURA OU VISÃO EMBAÇADA PODEM ALTERAR HABILIDADE DE DIRIGIR E OPERAR MÁQUINAS, NÃO USAR EM MULHERES GRÁVIDAS OU LACTANTES (RISCO C). **INTERAÇÕES:** MEDICAÇÕES ANTICOLINÉRGICAS. **POSOLOGIA:** INALAR 2 PUFFS/DIA. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.** MS-1.0367.0137. BOEHRINGER INGELHEIM DO BRASIL QUÍMICA E FARMACÊUTICA LTDA. ROD. REGIS BITTENCOURT (BR116), KM 286 ITAPECERICA DA SERRA – SP SAC 0800-7016633.

ESTE MEDICAMENTO É CONTRAINDICADO A PACIENTES COM HISTÓRIA DE HIPERSENSIBILIDADE À ATROPINA OU A SEUS DERIVADOS.
A ADMINISTRAÇÃO CRÔNICA DE OUTROS FÁRMACOS ANTICOLINÉRGICOS COM SPIRIVA® NÃO FOI ESTUDADA E, PORTANTO, NÃO É RECOMENDADA.

Pfizer

Boehringer Ingelheim

SAC
0800-7016633

Situação das leis anti-tabagismo no Brasil

A legislação anti-tabagismo tem como objetivo primário impedir que os não fumantes sejam expostos aos efeitos nocivos do tabaco. Na história recente, as primeiras ações organizadas nesse sentido foram tomadas na década de 1970 (Califórnia, EUA) e desde então diversos países as tem adotado, com algumas variações.

No princípio, as leis procuravam reservar espaços para não fumantes em ambientes em que o tabagismo era permitido. À medida que as evidências sobre os malefícios do tabagismo (ativo ou passivo) foram se somando, as leis tornaram-se cada vez mais restritivas, contemplando aspectos biológicos, econômicos e sociais.

Além das ações que visam proteger o cidadão não tabagista dos efeitos do tabaco, as leis procuram incentivar ações para promoção da saúde e para a redução do impacto econômico associado ao tabagismo. Atualmente, num contexto mais amplo, as leis anti-tabagismo procuram não somente restringir os ambientes em que fumar é permitido, mas também garantir ações que abordem o problema de uma maneira mais ampla, tais como: impedir a iniciação do tabagismo, controlar/banir a publicidade do cigarro, garantir alternativas econômicas àqueles que vivem da cultura do tabaco, monitorizar as ações da indústria do tabaco e divulgar e disponibilizar tratamento àqueles que desejam parar de fumar.

No Brasil, a legislação anti-tabagismo tem evoluído bastante nas últimas décadas. Desde a promulgação da constituição de 1988, diversas leis federais contemplam ações anti-tabagistas. Esse apanhado de leis federais se encontra disponível no sítio do Instituto Nacional de Cancer (www.inca.gov.br) e podem ser divididas nas seguintes categorias (destacamos, em cada categoria, leis ou resoluções que exemplificam tais ações):

- Proteção contra os riscos da exposição à poluição tabagistica ambiental - Lei n. 10.167 (27/12/2000) que proíbe o uso de produtos fumígenos derivados do tabaco em aeronaves e demais veículos de transporte coletivo;

- Restrição do acesso aos produtos derivados do tabaco – resolução da Agência Nacional de Vigilância Sanitária n. 15 (17/01/2003) que proíbe a venda de produtos derivados de tabaco pela internet;

- Proteção aos jovens - Lei n.º 10.702 (14 de julho de 2003) que altera a Lei n.º 9.294/96, proibindo a venda de produtos derivados do tabaco a menores de 18 anos;

- Tratamento e apoio ao fumante - Portaria da Secretaria de Atenção à Saúde/MS n.º 442 (13 de agosto de 2004) que aprova o Plano para Implantação da Abordagem e Tratamento do Tabagismo no SUS e o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Dependência à Nicotina;

-Publicidade de patrocínio dos produtos derivados de tabaco - Lei n.º 10.167 (27 de dezembro de 2000) que altera a Lei n.º 9.294/96, restringindo a publicidade de produtos derivados do tabaco à afixação de pôsteres, painéis e cartazes na parte interna dos locais de venda, proibindo-a, conseqüentemente, em revistas, jornais, televisão, rádio e outdoors. Proíbe a propaganda por meio eletrônico, inclusive Internet, a propaganda indireta contratada, também denominada *merchandising* e a propaganda em estádios, pistas, palcos ou locais similares.Proíbe o patrocínio de eventos esportivos nacionais e culturais.

-Ações de conscientização da população - Resolução da Agência Nacional de Vigilância Sanitária n.º 335 (21 de novembro de 2003). Dispõe sobre a inserção de novas advertências, acompanhadas de imagens, nas embalagens e no material de propaganda dos produtos fumígenos derivados do tabaco. Determina a impressão da seguinte frase nas embalagens dos produtos derivados do tabaco:*"Venda proibida a menores de 18 anos - Lei 8.069/1990 e Lei 10.702/2003"*, proibindo o uso de frases como "Somente para adultos" e "Produto para maiores de 18 anos". Altera a Resolução da ANVISA n.º 46/01, determinando a impressão da seguinte informação nas embalagens de cigarros: *"Este produto contem mais de 4.700 substâncias tóxicas, e nicotina que causadependência física ou psíquica. Não existem níveis seguros para consumo destas substâncias"*.

- Controle e fiscalização dos produtos derivados do tabaco - Lei n.º 11.488 (15 de junho de 2007) que obriga os fabricantes de cigarros a instalarem equipamentos contadores de produção e que permitem o controle e rastreamento dos produtos em todo o território nacional, possibilitando a identificação legítima da origem do produto e reprimindo a produção e importação ilegais, bem como a comercialização de contrafações.

- Convenção-quadro para o controle do tabaco - Decreto (1º de agosto de 2003) que cria a Comissão Nacional para Implementação da Convenção-Quadro para o Controle do Tabaco e de seus Protocolos. A Comissão Nacional é composta pelos Ministérios da Saúde; das Relações Exteriores; da Agricultura, Pecuária e Abastecimento; da Fazenda; da Justiça; do Trabalho e Emprego; da Educação; do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior; do Desenvolvimento Agrário; das Comunicações; do Meio Ambiente; da Casa Civil; da Ciência e Tecnologia;

Planejamento e Orçamento; da Secretaria Nacional Antidrogas; e da Secretaria Especial de Políticas para Mulheres; Decreto n.º 1.012 (28 de outubro de 2005) que aprova o texto da Convenção-Quadro sobre Controle do Uso do Tabaco, assinada pelo Brasil, em 16 de junho de 2003. Decreto nº 5.658 (02 de janeiro de 2006) que promulga a Convenção-Quadro sobre Controle do Tabaco, adotada pelos países membros da Organização Mundial de Saúde em 21 de maio de 2003 e assinada pelo Brasil em 16 de junho de 2003.

A convenção-quadro é o primeiro tratado internacional de saúde pública (desenvolvido com o apoio da Organização Mundial de Saúde) que tem como objetivo" proteger as gerações presentes e futuras das devastadoras conseqüências sanitárias, sociais, ambientais e econômicas geradas pelo consumo e pela exposição à fumaça do tabaco".

- Financiamento à cultura do tabaco - Resolução do Banco Central do Brasil n.º 2.833 (25 de abril de 2001) que determina que fica vedada a concessão de crédito público relacionado com a produção de fumo, no âmbito do PRONAF, em regime de parceria ou integração com a indústria do tabaco.

- Taxação sobre os produtos do tabaco - Instrução Normativa da Secretaria da Receita Federal n.º 753 (10 de julho de 2007) que regulamenta o Decreto n.º 6.072/07, elevando os valores do IPI incidentes sobre os cigarros.

- Financiamento às ações de controle de tabagismo no SUS - Portaria do Ministério da Saúde n.º 2.608 (28 de dezembro de 2005) que define recursos financeiros do Teto Financeiro de Vigilância em Saúde, para incentivar estruturação de ações de Vigilância e Prevenção de Controle de Doenças e Agravos Não-Transmissíveis, dentre as quais o fomento a ambientes livres do tabaco, por parte das Secretarias Estaduais e Secretarias Municipais de Saúde das capitais.

- Políticas públicas de saúde - Portaria do Ministério da Saúde n.º 687 (30 de março de 2006) que aprova a Política de Promoção da Saúde.

Em nosso estado, houve ampla divulgação pelos meios de comunicação da Lei Estadual n. 13.541 (07/05/2009) que em seu artigo segundo estabelece que "Fica proibido no território do Estado de São Paulo, em ambientes de uso coletivo, públicos ou privados, o consumo de cigarros, cigarrilhas, charutos ou de qualquer outro produto fumígeno, derivado ou não do tabaco." O governo do estado dispõe também de um sítio que traz informações a respeito da lei e dos efeitos nocivos do tabaco (http://www.leiantifumo.sp.gov.br).

Existem diversas fontes para a consulta sobre a legislação anti-tabagista no Brasil. Entre elas, o sítio da Aliança d e Controle do Tabagismo (http://actbr.org.br) traz um grande número de referencias sobre o tema, além de considerações sobre ações judiciais individuais e coletivas, além de leis estaduais de diversas unidades da federação.

Apesar da extensa base legal brasileira para o combate ao tabagismo, sabe-se que ainda há um longo caminho a ser percorrido para que tais leis efetivamente tenham o impacto desejado. EÉ importante ressaltar que somente a ampla divulgação da legislação e a fiscalização de seu cumprimento por parte de todos pode fazer com que os objetivos, de curto e longo prazo, sejam alcançados.

Carlos Jardim
Disciplina de Pneumologia – InCor/HCFMUSP
jardim.carlos@uol.com.br

DIA 24 DE MARÇO

Dia Mundial de Combate à Tuberculose e as alterações dos esquemas de tratamento

O Dia Mundial de Combate a Tuberculose foi lançado em 1982 pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e pela União Internacional Contra Tuberculose e Doenças Pulmonares (UICTDP) para homenagear os 100 anos do descobrimento do *Mycobacterium tuberculosis*, em 24 de março de 1882, por Robert Koch.

A cada ano a OMS estabelece um *slogan* de mobilização para este dia sendo o deste ano "no caminho contra a tuberculose" (*on the move against tuberculosis*). Uma proposta interessante para os que militam nas trincheiras avançadas do controle da doença e de esclarecimento á população.

Há, entretanto, uma questão que gostaria de comentar e discutir com os colegas, e que, além de merecer destaque no Brasil, considerando a sua importância, bem poderia ser o grande mote nacional para o dia 24 de março.

AS ALTERAÇÕES DOS ESQUEMAS DE TRATAMENTO

Desde o ano passado, com base nos resultados iniciais do II Inquérito Nacional de Resistência às Drogas Anti-TB realizado entre 2007-08, onde se observou um aumento da resistência primária isolada à isoniazida (H) de 4,4 para 6%, e da resistência à H associada à rifampicina (R) de 0,9 para 1,4%, quando comparados aos resultados do I Inquérito Nacional, realizado no período de 1995-97, o Programa Nacional de Controle da Tuberculose do Ministério da Saúde decidiu modificar o sistema de tratamento no país.

A experiência internacional indica que estes resultados trazem um sério risco para R, a principal droga esterilizante e de alto poder bactericida que garante o encurtamento do tempo de tratamento e promove uma cura duradoura da TB. Muitos

estudos foram realizados comprovando estes riscos, inclusive um desenvolvido no Instituto Clemente Ferreira, na década de 90 do século passado, mostrando que a R era um bom protetor das drogas clássicas como a H e a estreptomicina (S), mas estas pouco colaboravam no aparecimento e crescimento da resistência à R. A decisão foi a de acrescentar uma quarta droga na fase de ataque, no caso o etambutol (E), ampliando a defesa da R, e o antigo E1, indicado para os não tratados anteriormente (NT), passou a ser denominado de Esquema Básico (E-B).

Uma segunda alteração foi a introdução de comprimidos com dose fixa combinada das quatro drogas (4 em 1) para a fase intensiva do tratamento, mantendo os comprimidos (2 em 1) para a fase de manutenção. Os comprimidos são formulados com doses reduzidas de H (com 5 e não 10 mg/kg/dia) e da pirazinamida (Z) com base no seu limite inferior de atividade farmacodinâmica sobre o bacilo (15mg/kg/dia) até o limite de 1.500 mg/dia. Com isso, buscou-se facilitar a tomada, com a redução do número de comprimidos, melhorar o controle no tratamento supervisionado e diminuir o risco de hepatotoxicidade.

Como firma a Nota Técnica do Ministério da Saúde, este E-B "com quatro fármacos é mundialmente utilizado, com excelentes resultados quanto à efetividade, em particular pela maior adesão ao tratamento. Espera-se com a introdução de um quarto fármaco aumentar o sucesso terapêutico e evitar o aumento da multirresistência (resistência a R + H)".

Para os casos de recidiva após cura (RC) e retorno com doença ativa após abandono (RA) a proposta seria a reutilização do mesmo E-B.

Para os casos de falência um novo esquema de reserva foi estabelecido, incorporando a rica experiência brasileira na abordagem da então denominada TBMR. Considerando que falência expressa a resistência a R + H, ou multirresistência às drogas (*MDR* da sigla inglesa), compatibilizamos nossa nomenclatura com a usada internacionalmente. O Esquema para Multirresistência (E-MR) usa S[1] de segunda a sexta-feira + Z + E + levofloxacina (L) + terizidona (T) por dois meses; S (3 X/semana)+Z+E+L+T por 4 meses e E+L+T por 12 meses.

Os antigos casos de TBMR, com falência do E-3 anterior, podem ser entendidos hoje como TB superrresistentes (*XMDR*), devendo ser abordados em referências terciárias ambulatoriais ou hospitalares, com esquema individualizado com base em testes de sensibilidade (TS), sendo disponibilizadas drogas como amicacina, canamicina e capreomicina **(figura)**.

Uma série de medidas devem ser implementadas, tais como:

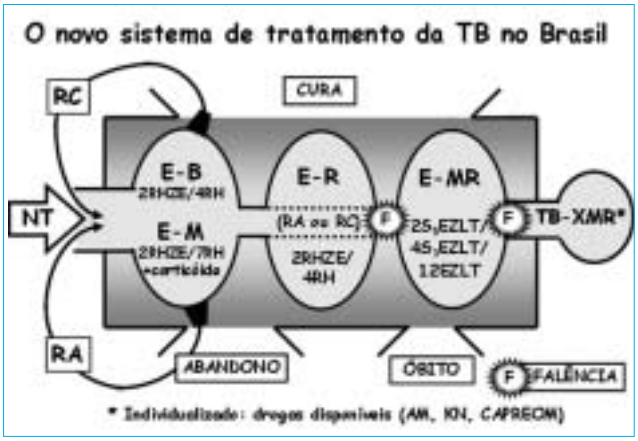
a) mudanças no acompanhamento do caso e no sistema de informações;

b) estabelecimento de um cronograma e uma metodologia das mudanças entre o PNCT-MS e as Direções Estaduais.

c) organização dos níveis assistenciais de forma hierarquizada em Unidades de ação periférica e referências secundárias e terciárias ambulatoriais e hospitalares.

d) recomendação para que os casos positivos no segundo mês do E-B realizarem cultura, identificação e TS.

e) manutenção das medicações em formulações individualizadas para utilização em esquemas especiais.



f) estabelecimento de estudos clínicos para avaliar o impacto desse novo esquema de tratamento no país e estudos controlados paralelos a sua implementação, uma vez que as mudanças eram emergenciais e não há ensaios clínicos anteriores como tradicionalmente eram realizados pelo PNCT antes de alterações normativas.

As decisões destas alterações substanciais no que temos chamado de Sistema de Tratamento da TB foram tomadas após inúmeras e exaustivas discussões no Comitê de Assessoria Técnico-Científica do PNCT-MS, bem mais amplo que os anteriores, com um grupo de especialistas de reconhecida competência. Também ocorreram inúmeras discussões amplas nos Estados em Congressos e Encontros Nacionais e Regionais.

Embora predominasse amplamente a concordância com as propostas, existiram discordâncias minoritárias.

Quero crer que os pneumologistas e outros especialistas envolvidos com o combate à TB, mormente aqueles que tratam os doentes, têm a obrigação de contribuir estudando as propostas e seus fundamentos, acompanhando criteriosamente a sua aplicação e informando os níveis de direção sobre problemas e adversidades encontradas.

Desse modo, justiça-se plenamente o mote nacional para a semana do dia 24 de março.

Que as direções do PNCT em todos os seus níveis, as organizações corporativas, as disciplinas de pneumologia e de outras especialidades, os serviços referenciais e quantas outras instâncias forem capazes discutam as mudanças em seminários, palestras, aulas e outros tipos de reuniões.

Que as Unidades de Atenção Básica reúnam os doentes e seus contatos e, além de intensificar a busca ativa por novos casos, mostrem ao público o esforço que a nação e o PNCT-MS fazem para melhorar a qualidade do tratamento da TB.

Uma doença curável, de tratamento prolongado, porém seguro, efetivo e necessário.

[1]No caso de resistência à S esta deve ser substituída pela amicacina

Fernando Augusto Fiuza de Melo
Diretor do Instituto Clemente Ferreira – Coordenadoria de Controle de Doenças da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo – ICF/CCD/SES-SP
fernandofiuza@terra.com.br

“Pulmonar”: mais um espaço de informação e divulgação da especialidade aberto ao nosso associado

A Sociedade Paulista de Pneumologia e Tisiologia mantém um sítio na rede mundial de computadores destinado ao público leigo, chamado Pulmonar (www.pulmonar.org.br). Este espaço é dedicado à divulgação de informações e notícias relacionadas às doenças respiratórias, para ser fonte de consulta e entendimento para os portadores de doenças respiratórias e afins. É também uma importante forma de divulgação das especialidades envolvidas com a medicina respiratória e encontra-se aberto aos nossos associados.

Os artigos aceitos para publicação valerão 2 pontos no Projeto Jovem Pneumologista. Participe.

INSTRUÇÕES AOS AUTORES

Todos os textos, após aprovação pelo Conselho Editorial serão avaliados por revisores qualificados, sendo o anonimato garantido em todo o processo de julgamento.

Os artigos que não apresentarem mérito, que contenham erros significativos ou não se enquadrem na política editorial do sitio, serão rejeitados diretamente pelo Conselho Editorial. O envio de figuras é opcional, entretanto devem ser informadas as fontes de obtenção da imagem para que os créditos sejam devidamente publicados.

CRITÉRIOS DE AUTORIA

Os conceitos contidos nos textos são de responsabilidade exclusiva dos autores.

O número máximo de 3 autores será aceito, e todos devem aceitar e assinar a cessão de direitos autorais e a Declaração de Conflitos de Interesses, conforme modelo a ser enviado para o e-mail do autor principal apos o recebimento do texto submetido.

APRESENTAÇÃO E SUBMISSÃO DOS TEXTOS

Os textos deverão ser obrigatoriamente encaminhados via eletrônica, através do e-mail pulmonar@sppt.org.br

A revista reserva o direito de efetuar nos artigos aceitos adaptações de estilo, gramaticais e outras.

Quanto a abreviaturas, sempre defini-las na primeira vez em que forem citadas, sendo que após a definição da abreviatura, o termo completo não deverá ser mais utilizado.

PREPARO DO TEXTO

A página de identificação deve conter o título do trabalho, em português, nome completo e titulação dos autores, instituições (uma por autor) a que pertencem, endereço completo, inclusive telefone, fax e e-mail do autor principal.

Palavras chave e descritores: Devem ser fornecido de três a seis termos em português que definam o assunto do trabalho, que serão utilizadas para buscas no próprio sítio e na internet.

Texto: O texto deve ter entre 2000 e 3000 palavras, excluindo referências e tabelas. O texto deverá ser confeccionado de forma corrida e com **linguagem dirigida ao público leigo.**

Deve conter no máximo 2 tabelas e/ou figuras.

Tabelas e Figuras: Tabelas e gráficos devem ser apresentados com legendas e respectivas numerações e enviadas no seu arquivo digital original, as tabelas preferencialmente em arquivos Microsoft Word e as figuras em arquivos Microsoft Excel, Tiff ou JPG. As grandezas, unidades e símbolos devem obedecer às normas nacionais correspondentes (ABNT: http://www.abnt.org.br).

Legendas: Legendas deverão acompanhar as respectivas figuras (gráficos, fotografias e ilustrações) e tabelas. Cada legenda deve ser numerada em algarismos arábicos, correspondendo a suas citações no texto. Além disso, todas as abreviaturas e siglas empregadas nas figuras e tabelas devem ser definidas por extenso abaixo das mesmas.

Referências: Devem ser indicadas até 3 referências utilizadas no texto, numeradas com algarismos arábicos e na ordem em que foram citadas. A apresentação deve estar baseada no formato Vancouver. Os títulos dos periódicos citados devem ser abreviados de acordo com o estilo apresentado pela List of Journal Indexed in Index Medicus, da National Library of Medicine. Para todas as referências, devem ser citados apenas os três primeiros autores seguidos da expressão *et al*.

Eduardo Henrique Genofre
Diretor de informática da SPPT
ehgenofre@me.com

Aos amigos da boa respiração

Em março 2010 iniciaremos as “reuniões da pizza cirúrgica”, reunião tradicional com mais de 100 eventos nos últimos anos.

Neste biênio tentaremos dar um enfoque mais prático, casos do dia-a-dia do cirurgião, dilemas do pré e pós operatórios, e é claro, novas condutas e tecnologias, porém, para isto precisamos da presença de todos, clínicos e cirurgiões, para divulgação de experiências e possíveis soluções dos caso mais complexos.

Este convite é para todos, pois disponibilizaremos horários para serviços que queiram participar das reuniões, além daqueles que já são tradicionais nas apresentações. Você que é do interior, da endoscopia respiratória, da pneumologia e áreas a fins é só nos contatar que com certeza encontraremos horário para apresentação.

Você medico, residente ou acadêmico, que ainda não é sócio, participe! A SPPT é a sua força na especialidade.

É com prazer que aguardaremos a presença de todos, queremos durante este biênio quebrar os recordes de apresentações e de participantes, além de discutir problemas como a implementação do CHBM em São Paulo.

Diretoria do Depto. de Cirurgia Torácica da SPPT

Oximax 1x ao dia

furoato de mometasona

Apresentações com inalador e refil, maior economia e praticidade para o paciente.

O tratamento AM PM da ASMA

- Ação anti-inflamatória máxima[2,4]
- Mínimos efeitos colaterais*[2,5,7-9]
- Potencializa a capacidade pulmonar[2,5,6]
- Maximiza índices de qualidade de vida[10,11]

* em relação ao impacto na função do eixo HPA.

CONTRAINDICAÇÃO: contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida ao furoato de mometasona ou à lactose. **INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA:** a coadministração de OXIMAX® com o cetoconazol, um potente inibidor da enzima CYP3A4, pode aumentar os níveis plasmáticos de furoato de mometasona durante administração concomitante.

Referências Bibliográficas: 1. Bula do produto. **2.** D'Urzo A. Mometasone furoate dry-powder inhaler for the control of persistent asthma. Expert Opin Pharmacother 2007;8: 2871-84. **3.** Sabatini F, Silvestri M, Sale R et al. Concentration-dependent effects of mometasone furoate and dexamethasone on foetal lung fibroblast functions involved in airway inflammation and remodeling. Pulm Pharmacol Ther 2003; 16: 287–97. **4.** Hauri H P. Glucocorticoid receptor activation by long acting steroids and its modification by inflammation. Thesis. Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät, Basel, 2007.**5.** Bousquet J, D'Urzo A, Hebert J, et al. 2000. Comparison of the efficacy and safety of mometasone furoate dry powder inhaler to budesonide Turbuhaler. Eur Respir J, 16:808–16). **6.** Corren J, Berkowitz R, Murray JJ, et al. 2003. Comparison of once-daily mometasone furoate versus once-daily budesonide in patients with moderate persistent asthma. Int J Clin Pract, 57:567–72). **7.** Meltzer EO, Wenzel S. 2006. The efficacy and safety of mometasone furoate delivered via a dry powder inhaler for the treatment of asthma. J Asthma, 43:765–72).**8.** (Mortimer KJ, Harrison TW, Tattersfield AE. 2005. Effects of inhaled corticosteroids on bone. Ann Allergy Asthma Immunol, 94:15–21). **9.** Affrime MB, Kosoglou T,Thonoor CM, et al. 2000. Mometasone furoate has minimal effects on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis whendelivered at high doses. Chest, 118:1539–46). **10.** Hochhaus G. New developments in corticosteroids. Proc Am Thorac Soc 2004; 1: 269-274. **11.** Fish JE, Karpel JP, Craig TJ, Bensch GW, Noonan M, Webb D ET al. Inhaled mometasone furoate reduces oral prednisone requirements while improving respiratory function and health-related quality of life in patients with severe persistent asthma.J Allergy Clin Immunol. 2000 Nov;106: 852-60).

OXIMAX® (furoato de mometasona). INDICAÇÕES: indicado para o controle e na profilaxia da asma de qualquer intensidade, inclusive no tratamento dos pacientes asmáticos dependentes de corticosteróides inalatórios ou sistêmicos, e de pacientes asmáticos não-dependentes de corticosteróides, porém inadequadamente controlados com outros esquemas de tratamento. CONTRA-INDICAÇÕES: contra-indicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao furoato de mometasona ou à lactose. PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS: Durante os estudos clínicos, ocorreu o desenvolvimento de infecções localizadas de boca e faringe com Candida albicans. Poderá haver o desencadeamento de um episódio de broncoespasmo com aumento imediato de sibilos após a dose. É necessário cuidado especial com pacientes em processo de transição de corticosteróides sistemicamente ativos para OXIMAX. OXIMAX não é um broncodilatador e não é indicado para o alívio rápido do broncoespasmo ou de outros episódios agudos de asma. Durante esses episódios, os pacientes poderão precisar de terapia com corticosteróides orais. OXIMAX não deve ser utilizado durante a gravidez, nem por mães que estejam amamentando, a menos que o benefício justifique o risco potencial à mãe, ao feto ou ao bebê. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: A co-administração de OXIMAX com o cetoconazol, um potente inibidor da enzima CYP3A4, pode aumentar os níveis plasmáticos de furoato de mometasona durante administração concomitante. REAÇÕES ADVERSAS: As reações adversas mais comuns são cefaléia, rinite alérgica, faringite, infecção do trato respiratório superior, sinusite, candidíase oral, dismenorréia, dor músculo esquelética, dor lombar e dispepsia. POSOLOGIA: OXIMAX destina-se ao uso em adultos e em crianças a partir de 12 anos. A dose inicial recomendada na terapia com OXIMAX para a maioria dos pacientes, independentemente de terem sido anteriormente tratados apenas com broncodilatadores ou corticosteróides inalatórios, é de 400 µg uma vez por dia, aplicados com o dispositivo. Alguns pacientes podem ser mais adequadamente controlados com 400 µg administrados em duas doses diárias (200 µg duas vezes por dia). A redução da dose para 200 µg uma vez por dia pode ser uma alternativa para a manutenção eficiente em alguns pacientes. MS 1.0093.0211. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO. Mais informações à disposição da classe médica no departamento científico da Mantecorp. Distribuição exclusiva à classe médica. (MB-OXI5)

Central de Atendimento 0800-117788

Rua Antônio dos Chagas, 1.837 - CEP 04714-002 - São Paulo, SP, Brasil - Tel.: 55 11 5189-5150 - Fax: 55 11 5189-5258
www.mantecorp.com

Mantecorp

O tabagismo no mundo - breve revisão histórica

Autor: Sérgio R. Santos[1]

Serviço: Universidade Federal de São Paulo

Médico Pneumologista, Doutor em Ciências da Saúde, Coordenador do PrevFumo (Núcleo de Apoio à Prevenção e Cessação do Tabagismo) e Coordenador da Comissão de Tabagismo da Sociedade Paulista de Pneumologia e Tisiologia.

INTRODUÇÃO

A origem e o desenvolvimento do uso do tabaco na sociedade são temas muito discutidos, há séculos, por historiadores, cientistas, acadêmicos, sociólogos e curiosos do mundo inteiro. Poucas substâncias conseguiram penetrar de forma tão intensa no comportamento social humano, confundindo uso religioso, medicinal e lúdico. Porém, com a aquisição do conhecimento já irrefutável dos malefícios trazidos pelo seu consumo regular, intensificaram-se esforços para compreender melhor as sutilezas que cercam o tabagismo e os reais impactos da sua presença nos mundos antigo e contemporâneo.

O presente texto é um esforço para construir uma breve revisão dos principais eventos marcados na história do tabagismo, concentrando-se naqueles mais aceitos na literatura especializada acessada.

DA ORIGEM (ESTIMADA) À ATUALIDADE

Apesar de pequenas quantidades de nicotina terem sido encontradas em plantas típicas de períodos pré-históricos (incluindo beladona e *Nicotiana africana*) e vestígios dos seus metabólitos encontrados em fósseis humanos e em instrumentos parecidos com cachimbos (no Oriente Médio e África), não há evidência do uso habitual do tabaco no mundo ancestral, exceto nas Américas.[1,2]

O tabaco consumido sob inalação, mastigação ou aspiração pelas civilizações ancestrais pertence, essencialmente, a uma das 64 variedades de tabaco: a *Nicotiana tabacum*. A *Nicotiana rustica* também pode ser utilizada sob formas semelhantes.

Experts acreditam que o consumo do fumo, como conhecemos hoje, cresceu nas Américas a partir do ano 6000 antes de Cristo (a.C.) - seus habitantes descobriram diversas formas de usá-lo (incluindo fumar, mascar e por meio de enemas). Estudos dos sítios arqueológicos dos índios peruanos Aguaruna mostraram seu provável uso com o objetivo de se obter efeito alucinógeno por meio de enemas. Porém, até hoje é um mistério como estes povos antigos descobriram que o tabaco poderia proporcionar prazer. Entre as hipóteses consideradas estão: (a) inalação casual do fumo após queimada em plantação de tabaco; (b) aspiração de tabaco em pó (nasal); e (c) mastigação das folhas *in natura*, nas áreas americanas com alta umidade (como na região do rio Amazonas).[1]

Entre 470 e 630 depois de Cristo (d.C.), os Maias começaram a arriscar movimentos em direção ao vale do rio Mississipi e passaram o hábito de fumar aos Toltecs (que posteriormente seriam os criadores do Império Azteca). Entre estes povos surgiram duas castas de fumantes: os membros da Corte de Montezuma, que misturavam o tabaco à resina de outras folhas e fumavam cachimbos durante as cerimônias noturnas (após a última refeição do dia), e os índios, casta inferior, que enrolavam as folhas de fumo juntas, criando um charuto rudimentar. As tribos vizinhas

aderiram ao consumo regular, adaptando-o às suas religiões e rituais políticos, da mesma forma acontecendo na América Central. Os Maias acreditavam que Manitou, seu deus, revelava-se por meio da fumaça do fumo queimado.[1]

A primeira ilustração encontrada com evidência de consumo do tabaco data de período estimado entre 600 e 1000 d.C. (em Uaxactún - Guatemala), confeccionada em vaso de cerâmica maia: observa-se um maia fumando um rolo de folhas de fumo amarradas com corda. O nome dado pelos maias a este rolo de fumo era *sik´ar*.[1]

Na manhã de 12 de outubro de 1492, Cristóvão Colombo e seus homens aportaram no novo mundo pela primeira vez, recebendo presentes dos índios Arawaks (que provavelmente acreditavam tratar-se de uma visita divina). Colombo escreveu em seu diário: *"Os nativos trouxeram frutas, amostras de madeira e folhas ressecadas de fragrância característica..."*. Colombo trouxe as oferendas de volta ao navio: as frutas foram comidas e as "folhas ressecadas" foram jogadas fora. No dia 15 Colombo menciona: *"Encontramos um homem em uma canoa indo de Santa Maria a Fernandia. Ele carregava consigo algumas folhas ressecadas, de alto valor entre seus semelhantes, iguais às oferecidas a mim em São Salvador"*.[1,2]

Porém, Don Rodrigo de Jerez (capitão da tripulação das naus de Colombo) e Luis de Torres, em novembro de 1492 (enquanto buscavam novas rotas para a China), descreveram que em Cuba os nativos embrulhavam folhas secas de tabaco com as mãos, como um "rifle de papel". Acenderam um exemplar e começaram a "beber" a fumaça, como descreveram. Estes foram os primeiros europeus a fumar, sendo que Jerez tornou-se um fumante regular e trouxe a novidade para a Espanha. Ao fumar e exalar fumaça pelas narinas e pela boca, foi preso pela Santa Inquisição por 7 anos. Ao ser libertado, fumar já se tornara atitude corriqueira no país.[1-3]

Outros relatos feitos por companheiros de Colombo em viagens subseqüentes (entre 1493 e 1498) descrevem melhor o consumo do tabaco, incluindo a forma mascada.[1]

A primeira referência impressa é de 1526, na *Historia Natural de las Índias*, de Don Gonzalo Fernandes. Para Portugal, a primeira leva de tabaco foi com Luís de Góes, donatário no Brasil em 1542, sendo cultivado pela Farmácia Real em Lisboa.[3]

Neste século dezesseis o consumo se disseminou pelo mundo, sendo iniciado seu cultivo com finalidades comerciais no Brasil em 1548. Em 1555, André Thevet (frade franciscano que esteve no Brasil como capelão da expedição francesa chefiada por Cologny) descreveu o uso no Brasil e posteriormente se declarou como introdutor do tabaco na França, ao cultivar o petum no jardim do seu mosteiro em Paris, fato discutido e muitas vezes questionado na literatura especializada. [1-3]

Em 1560, Damião Góes, ex-embaixador em Flandres, enviou remessa de tabaco a Jean Nicot de Villemain, embaixador francês em Portugal. Nicot escreveu sobre as propriedades medicinais do tabaco, então denominada "petum", chamando-o de "panacéia", após obter cura de úlcera renitente que tinha na perna. Enviou, então, amostras à corte de seu país, sendo usadas por Catarina de Médicis (rainha-mãe da França) para tratar a enxaqueca de seu filho, Francisco II. Discute-se se não teria sido a própria Catarina a beneficiária do uso do tabaco para tratar a enxaqueca. Posteriormente nomeou o tabaco de "erva da rainha", "erva medicéia" ou "catarinária".[1,3]

O nome "nicotina" deriva de Nicot. Entre os cientistas dedicados à botânica, estabeleceu-se longa polêmica sobre a "paternidade" da introdução do tabaco na Europa, havendo partidários de Nicot e de Thevet. Na sua obra *"L´historie dês plantes"*, Jacques Delachamps, médico e agrônomo, denominou a planta "erva de Nicot". Em 1584, o dicionário francês-latim de Etienne e Thiery incluiu o verbete "nicotiana". Os partidários de Thevet contestaram essa nomenclatura, propondo a denominação "thevetiana". A controvérsia arrastou-se por cerca de dois séculos, sendo definitivamente encerrada a favor de Nicot, com a primeira classificação científica de Linneu, registrando *Nicotiana tabacum* (mais difundida por ser suave e de aroma delicado) e as variedades *Nicotiana rustica* (mais forte e de paladar menos agradável, usada em algumas regiões por mais tempo, como na Rússia), *Nicotiana glutinosa* e *Nicotiana penicilata*; existem ainda outras variedades, especialmente as identificadas no Peru, mas as mais consagradas são as duas primeiras.[3]

Em 1565, o tabaco chegou à Inglaterra por meio de Sir Hawkins, trazendo-o das plantações da colônia Virgínia (na América) e cultivando-o em Londres.[3]

Em 1587 publicou-se na Antuérpia o primeiro trabalho inteiramente dedicado ao tabaco e suas propriedades medicinais, chamando-o de *"Herbe Panacea"*, com numerosas receitas e referências de possíveis curas testemunhadas. O primeiro livro em inglês sobre o tema chamou-se *"Tobacco"*, publicado na Inglaterra em 1595.[1]

No século dezessete disseminaram-se as plantações de tabaco no mundo, sendo que os europeus dominaram este cultivo no Brasil já a partir de 1600.[1]

Em 1602 a Inglaterra entrou em uma grande discussão sobre possíveis malefícios do consumo prolongado do tabaco. A publicação *"Worke of Chimney Sweepers"* descreveu: "O uso de tabaco para o tratamento de gonorréia pode conduzir à dificuldade de procriação no homem, além de poder causar depressão e dano à memória, imaginação e compreensão". A autoria é anônima, mas provocou grande celeuma. No mesmo ano, Roger Marckecke escreveu *"A Defense of Tobacco"*, defendendo o seu uso contra o relatório anterior. Médicos ingleses, também descontentes com uso indiscriminado (e sem prescrição), queixaram-se ao rei da Inglaterra e da Escócia, James I, que se tornou um dos mais poderosos combatentes do tabaco daquela época. Este enfrentamento não foi motivado pela admiração ou

respeito às inserções constantes dos médicos locais, mas especialmente pelo ódio que o soberano dedicava ao Sir Walter Raleigh, fumante inveterado, responsável pela disseminação do cultivo do tabaco nas colônias inglesas. Em 1604, o rei escreveu *"A Counterblaste to Tobacco"*, obra que procurava desmistificar o tabaco de seu rótulo de "panacéia" relacionando-o à feitiçaria e aos "vícios do inferno". Aumentou a taxa de importação do tabaco em 4000%. Nascem, consequentemente, as rotas de contrabando do tabaco, perpetuando a venda sem impostos. Poucos anos depois começaram as primeiras campanhas de marketing para estimular o consumo, agora que o produto tornara-se caro.[1,2]

O TABAGISMO, MUITAS VEZES CARACTERIZADO COMO MAIOR EPIDEMIA MUNDIAL DA HISTÓRIA DA HUMANIDADE, AINDA RESERVA MISTÉRIOS QUANDO AVALIAMOS SEU HISTÓRICO.

Em 1606 o rei Felipe III da Espanha decretou que o tabaco só poderia ser cultivado em locais específicos, incluindo Cuba, Santo Domingo, Venezuela e Porto Rico. A venda a estrangeiros seria punida com a morte. O objetivo era limitar a produção às suas colônias, sem perder os lucros obtidos com a comercialização da mesma. Em 1614 estabeleceu Sevilha como "Centro Mundial to Tabaco", onde toda a produção das colônias seria comercializada. Uma forma semelhante ao cigarro atual foi desenvolvida, quando indigentes cataram os restos de charutos jogados nas ruas, enrolaram estes restos em pequenas sobras de papel e passaram a fumá-los. Esta conduta se disseminou por toda a Europa.[1]

A Inglaterra disseminou plantações de tabaco na América e em 1619 foi descoberta nova forma de utilização: os cigarros passaram a ser usados em Virgínia e Maryland como moeda corrente, face à escassez de valores em espécime trazidos pelos navios ingleses. Em 1620 a Virgínia já era a província americana com a maior produção de fumo e a exportava para a Inglaterra, visando competir com Sevilha na distribuição para a Europa. Neste momento, Londres contava com 7000 postos de venda de cigarros, charutos e cachimbos.[1,2]

A Igreja Católica foi tradicionalmente muito crítica com relação ao tabaco. Foi considerado "planta do demônio" por dois papas que chegaram a excomungar os fumantes com o anátema de que o tabaco era uma substância degradante para o corpo e para a alma. Em 1624, Urbano VIII atingiu o ápice da repúdia papal ao tabaco, proibindo-o com justificativa doutrinal *sui generis*: o tabaco induzia ao espirro, o que poderia se assemelhar perigosamente ao êxtase sexual.[1]

O século dezoito se caracterizou pela multiplicação de relatos dos malefícios do uso do tabaco, começando em 1701 por Nicholas Andryde Boisregard, que relatou que jovens deveriam ter cuidado com o consumo excessivo do tabaco e suas possíveis conseqüências, como tremores, mãos "instáveis" e prejuízos às "partes nobres". Neste mesmo século foi feito o primeiro relato de câncer de pulmão, ainda não associado ao consumo de fumaça da queima de fumo. Em 1761, o médico inglês John Hill descreveu casos de câncer nasal em usuários de rapé. Em 1795, Sammuel Thomas Von Soemmering relatou casos de câncer de lábio em fumantes de cachimbo. Em 1798, o renomado médico Benjamin Rush escreveu sobre os danos à saúde causados pelo consumo do tabaco.[1,2]

Tapeçarias dos séculos dezessete e dezoito, flamencas, francesas e de outros países, mostraram personagens com cachimbos. Pintores célebres de toda Europa, desses referidos séculos, reproduziram em suas telas, personagens fumando ou aspirando rapé,srgiram correu a consiga mente que m desenvolvimento)a, minimizando os impactos ue o a indda. sutilezas que cercam o tabagismo .[3]

No século dezenove surgiram as primeiras mulheres fumando em público, as *"Lorettes"* (prostitutas dos arredores da Catedral de Notre Dame de Lorettes), na França.[1]

Em 1809, o francês Louis Nicolas Vanquelin isolou a nicotina na fumaça proveniente da queima do tabaco. Hermbstdt, em 1822, também a isolou e a chamou de *"causa efficiens"* do tabaco. Ludwig Reimann e Wilhelm Heinrich Posselt, em 1828, na Alemanha, conseguiram isolar a forma pura da nicotina, registrando o alcalóide $C_{10}H_{14}N_2$; escreveram dissertações exaustivas sobre a farmacologia da nicotina, concluindo ser um "veneno perigoso".[1]

Na década de 30 surge o primeiro movimento organizado anti-tabaco, nos Estados Unidos, chamado "Tobacco Control". Enquanto isso, durante a guerra entre turcos e egípcios (1832), desenvolveu-se o cigarro embrulhado em papel, para facilitar sua queima. Esta seria a invenção do cigarro moderno, mais barato e mais prático que as formas de consumo anteriores. Em 1853 surgiu a primeira fábrica de cigarros do mundo (La Habana), em Havana, Cuba. Em 1881, James Bonsack, americano do estado da Virgínia, patenteou a primeira máquina de enrolar cigarros, capaz de produzir 12000 unidades por hora, revolucionando a indústria artesanal da época, que produzia até 200 unidades por hora. A nicotina foi sintetizada laboratorialmente pela primeira vez em 1890.[1-3]

No século vinte a propaganda foi o fator responsável por manter associada ao fumar uma representação social positiva, por meio de um processo de acoplamento entre o

consumo de derivados do tabaco e o ideal de auto-imagem valorizada com beleza, sucesso e liberdade; houve, portanto, uma invasão do contexto familiar e o cigarro tornou-se objeto de desejo de milhões de pessoas, especialmente a partir da década de 50. A indústria do tabaco foi, sem dúvida, um dos maiores impulsionadores do desenvolvimento do marketing do século XX.[4]

Em 1964, o Surgeon General dos Estados Unidos divulgou um relatório sobre a relação entre fumo e saúde ("Smoking and Health: Report of the Advisory Committee"), o primeiro de uma série publicada quase anualmente, desde então. Nas décadas seguintes, esses relatórios e a cobertura da mídia sobre os estudos científicos publicados alteraram fundamentalmente o modo de pensar das pessoas não apenas sobre o seu próprio vício, mas também quanto à condição de consumidores passivos dos não-fumantes. Em 1967 ocorreu a I Conferência Mundial sobre Fumo e Saúde, realizada em Washington, Estados Unidos.[1-3]

Em 1994, 7 grandes executivos da indústria tabaqueira prestam testemunho no Congresso dos Estados Unidos, afirmando acreditar que nicotina não cause dependência. Em 1995 o FDA (Food and Drugs Administration) dos Estados Unidos declara nicotina uma droga, pelo potencial de causar dependência. Os anos seguintes foram marcados pela divulgação de milhares de estudos demonstrando malefícios do tabagismo, inclusive passivo, estimulando ações de restrição ao consumo social.[1]

Em 1999 ocorre o primeiro encontro do grupo de trabalho da Convenção-Quadro para Controle do Tabagismo, primeiro tratado mundial organizado pela Organização Mundial da Saúde, cujas determinações para controle da epidemia tabagística foram adotadas pela Assembléia Mundial sobre Saúde em 2003, sendo declaradas vigentes em 27 de fevereiro de 2005. Atualmente conta com 168 nações signatárias.[1]

CONCLUSÃO

O tabagismo, muitas vezes caracterizado como maior epidemia mundial da história da humanidade, ainda reserva mistérios quando avaliamos seu histórico. Estas lacunas, alojadas no passado desconhecido ou nas estratégias de sobrevivência da indústria tabaqueira, contribuem para a manutenção do problema como assunto sempre atual. Porém, a análise histórica demonstra inequivocamente que a ciência vem obtendo respaldo da sociedade organizada nas diversas recomendações e orientações dadas para que ocorra o devido controle da epidemia. Tais ações serão necessárias para que se consiga minimizar os impactos à saúde pública e viabilizar alternativas à economia global, secularmente dependente do cultivo, industrialização e comércio do tabaco (especialmente no mundo em desenvolvimento).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Borio G, editor. The tobacco timeline [Internet]. New York: Tobacco.org; 2003 [acessado em 2010 Fev 2]. Disponível em: http://www.tobacco.org/resources/ history/ Tobacco_History.html.
2. Mackay J, Eriksen M, editors. The Tobacco Atlas. World Health Organization (WHO) [Internet]. Brighton: Myriad Editions; 2002 [acessado em 2010 Fev 2]. Disponível em: http://www.who.int/tobacco/media/en/title.pdf.
3. U.S. Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health. Smoking and Health in the Americas: A Report of the Surgeon General [Internet]. Publication N° CDC92-8420. Atlanta: 1992 [acessado em 2010 Fev 3]. Disponível em: http://profiles.nlm.nih.gov/ NN/B/B/B/J/_/ nnbbbj.pdf.
4. Brasil. Ministério da Saúde, Instituto Nacional de Câncer (Inca), Coordenação de Prevenção e Vigilância (Conprev). Abordagem e Tratamento do Fumante - Consenso 2001 [Internet]. Rio de Janeiro: 2001 [acessado em 2010 Fev 6]. Disponível em: http://www.saude.sp.gov.br/resources/ profissional/destaques/ tratamento_fumo-consenso.pdf.

Sérgio R. Santos
sergioricardosantos@uol.com.br.

PRÓXIMA EDIÇÃO:

Doença Pulmonar Avançada (*ou* Insuficiência Respiratória Crônica)

Envie suas sugestões para: sppt@sppt.org.br

2010 O ano do PULMÃO

Viver. Aprender. Respirar.

www.yearofthelung.org

E melhore a qualidade de vida do paciente com asma de difícil controle[1]

Perfil dos pacientes

- Aqueles que permanecem sintomáticos, apesar da terapia otimizada[2]

Teste de IgE

- 30 e 700 UI/ml[3]

XOLAIR®

- Promove redução significativa das exacerbações graves em 82%[4]
- Reduz as hospitalizações em 77,5% e visitas a serviços de emergência em 80,8%[4]
- Redução ou descontinuação no uso de C.O em 71,3% dos casos[5]

XOLAIR® - Omalizumabe - Forma farmacêutica e apresentações: Pó para solução injetável – via subcutânea. Cada embalagem de Xolair contém um frasco-ampola com pó para solução injetável com 150 mg de omalizumabe e uma ampola de 2 mL de água para injeção como solvente para reconstituição. Xolair® reconstituído contém 125 mg/mL de omalizumabe (150 mg em 1,2 mL). Indicações: Adultos e crianças (a partir de 12 anos de idade) com asma alérgica persistente moderada a grave cujos sintomas são inadequadamente controlados com corticosteroides inalatórios. Posologia: 150-375 mg s.c. a cada duas ou quatro semanas de acordo com o peso corporeo e nível sérico basal de IgE. Contra-indicações: Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer outro componente do produto. Precauções e Advertências: Não é indicado para o tratamento de exacerbações da asma aguda, broncoespasmo agudo ou status asmaticus. Deve-se ter precaução no uso em pacientes com insuficiência renal ou hepática. Pacientes com diabetes mellitus, síndrome de má absorção a glicose-galactose, intolerância a frutose ou deficiência sacarose-isomaltose devem ser advertidos de que uma dose de Xolair® de 150 mg contém 108 mg de sacarose. Podem ocorrer reações alérgicas local ou sistêmica, incluindo anafilaxia. Precaução na gravidez e lactação. Reações adversas: As reações adversas mais comuns são: dor no local da injeção, eritema, enterme, prurido e cefaléia. As reações adversas raras graves incluem: reações anafiláticas e outras condições alérgicas e broncoespasmo alérgico. Antes de prescrever consulte a bula completa do produto. "Atenção diabéticos: contém açúcar." VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA - USO RESTRITO A HOSPITAIS - Reg. MS. 1.0068.0980. **Referências:** 1. Humbert M, Beasley R, Ayres J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. Allergy 2005;60:309e16. 2. Bateman E, Boushey H, Bousquet J et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma control, (GOAL) study. Am J Respir Crit Care Med 2004; 170(8):836-844. 3. Bula do produto. 4. Korn S , Thielen A, Seyfried S, Taube C, Kornmann O, Buhl R.Omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma in a real-life setting in Germany. Respiratory Medicine (2009) 103, 1725e1731. 5. Molimard M, Niven R, Buhl R, et al. European real-life experience of omalizumab (Xolair) and maintenance oral corticosteroid use in patients with severe persistent allergic asthma. [abstract] J Allergy Clin Immunol. 2009;123(2):S156. Material destinado exclusivamente à classe médica.

Contra-indicação: Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer outro componente do produto. Interação medicamentosa: Enzimas do citocromo P450, bombas de efluxo e mecanismos de ligação proteica não estão envolvidos no clearance de omalizumabe; embora exista um pequeno potencial de interações droga-droga. Nenhum estudo de interação com droga formal ou vacina foi desempenhado com Xolair®. Não há razão farmacológica para se esperar que medicações comumente prescritas usadas no tratamento da asma irão interagir com omalizumabe.

NOVARTIS

SIC - Serviço de Informação ao Cliente
0800 888 3003
sic.novartis@novartis.com

Novartis Biociências S.A.
www.novartis.com.br

Produzido em Março/2009

Xolair® omalizumabe
Terapia anti-IgE para proteção desejada

A primeira combinação fixa,

com partículas extrafinas,

para o tratamento da asma.

Aguarde.

Chiesi Line
0800-114525

www.chiesi.com.br

Chiesi