



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de Fevereiro de 1808



MONOGRAFIA

**DOENÇAS PULMONARES INTERSTICIAIS
RELACIONADAS AO FUMO: AVALIAÇÃO DE
ACHADOS CLÍNICOS, RADIOLÓGICOS E
ANATOMOPATOLÓGICOS**

PÁBIO JOÃO VIANA SILVA

SALVADOR (BAHIA)
Marco, 2013

Ficha catalográfica

(elaborada pela Bibl. **SONIA ABREU**, da Bibliotheca Gonçalo Moniz : Memória da Saúde Brasileira/SIBI-UFBA/FMB-UFBA)

Silva, Pábio João Viana

S586 Doenças pulmonares intersticiais relacionadas ao fumo: avaliação de achados clínicos, radiológicos e anátomopatológicos / Pábio João Viana Silva.
Salvador: 2013.

45 p.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Regina Terse Trindade Ramos.

Monografia (Conclusão de Curso) Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina, Salvador, 2013.

1. Tabagismo. 2. Doença pulmonar intersticial. 3. Fibrose pulmonar. I. Ramos, Regina Terse Trindade II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia. III. Título.

CDU - 616.24



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de Fevereiro de 1808



MONOGRAFIA

DOENÇAS PULMONARES INTERSTICIAIS RELACIONADAS AO FUMO: AVALIAÇÃO DE ACHADOS CLÍNICOS, RADIOLÓGICOS E ANATOMOPATOLÓGICOS

PÁBIO JOÃO VIANA SILVA

Professor orientador: **Regina Terse Trindade Ramos**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2012.2, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.


SALVADOR (BAHIA)
Março, 2013

Monografia: Doenças intersticiais pulmonares relacionadas ao fumo: avaliação de achados clínicos, radiológicos e anatomopatológicos, de **Pábio João Viana Silva**.

Professor orientador: **Regina Terse Trindade Ramos**

COMISSÃO REVISORA

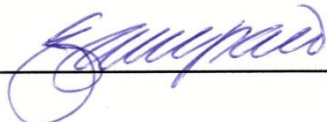
- **Regina Terse Trindade Ramos** (Presidente), Professora Adjunto II do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia e Preceptora do Programa de Residência Médica em Pneumologia Pediátrica do complexo Hospital Universitário Professor Edgard Santos – Centro Pediátrico Professor Hosannah de Oliveira da Universidade Federal da Bahia.

Assinatura: 

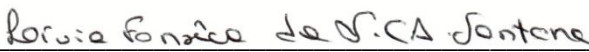
- **Margarida Célia Lima Costa Neves**, Professora Assistente do Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico da Universidade Federal da Bahia, professora assistente do Hospital Universitário Professor Edgard Santos e Colaboradora do Conselho Regional de Medicina da Bahia.

Assinatura: 

- **Francisco Soares Nascimento Sampaio**, Doutorando do Curso de Doutorado do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

Assinatura: 

- **Lívia Fonseca da Silva Carvalho de Azevedo Santana**, Professora do Departamento de Saúde da Família da Universidade Federal da Bahia.

Assinatura: 

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO: Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no IV Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do registro final do conceito pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Chefia do Departamento de Biomorfologia do Instituto de Ciências da Saúde - UFBA. Salvador (Bahia), em ____ de _____ de 2013.

EQUIPE

- ❖ **PÁBIO JOÃO VIANA SILVA**, Acadêmico de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB) da Universidade Federal da Bahia (UFBA);

- ❖ **REGINA TERSE TRINDADE RAMOS**, Professor-orientador. Professor adjunto II – Departamento de Pediatria – FMB-UFBA

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

- **UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**
 - Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)

AGRADECIMENTOS

- ◆ Ao meu Professor orientador, Doutora **Regina Terse Trindade Ramos**, pela presença constante e substantivas orientações acadêmicas e à minha vida profissional de futuro médico.

ÍNDICE

<u>1.</u>	ÍNDICE DE QUADROS E TABELAS.....	2
<u>2.</u>	LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	3
<u>3.</u>	RESUMO.....	4
<u>4.</u>	OBJETIVOS.....	5
<u>5.</u>	INTRODUÇÃO.....	6
<u>6.</u>	METODOLOGIA.....	8
<u>7.</u>	RESULTADOS.....	10
	7.1 DESCRIÇÃO DAS ENTIDADES QUE FAZEM PARTE DO GRUPO DAS DOENÇAS PULMONARES RELACIONADAS AO FUMO.....	12
	7.2 CLASSIFICAÇÃO DAS DOENÇAS PULMONARES INTERSTICIAIS DE ACORDO COM AS SOCIEDADES NACIONAIS E INTERNACIONAIS.....	13
	7.3 PREVALÊNCIA DAS DOENÇAS INTERSTICIAIS PULMONARES RELACIONADAS AO FUMO.....	15
	7.4 ASPECTOS CLÍNICOS, RADIOLÓGICOS E ANATOMOPATOLÓGICOS DAS PRINCIPAIS DOENÇAS PULMONARES INTERSTICIAIS RELACIONADAS AO FUMO.....	15
<u>8.</u>	DISCUSSÃO.....	22
	8.1 DOENÇAS PULMONARES INSTERSTICIAIS TABACO-DEPENDENTES.....	24
<u>9.</u>	CONCLUSÕES.....	34
<u>10.</u>	SUMMARY.....	37
<u>11.</u>	ANEXO.....	38
<u>12.</u>	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	40

1. ÍNDICE DE QUADROS E TABELAS

QUADRO I	10
QUADRO II.	10
QUADRO III.	11
TABELA I.	38

2. LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATS.	SOCIEDADE TORÁCICA AMERICANA
BR.	BRONQUIOLITE RESPIRATÓRIA
BR-DPI.	BRONQUIOLITE RESPIRATÓRIA ASSOCIADA À DOENÇA PULMONAR INTERSTICIAL
BTB.	BIÓPSIA TRANSBRÔNQUICA
CPFE.	COMBINAÇÃO PULMONAR DE FIBROSE E ENFISEMA
CPT.	CAPACIDADE PULMONAR TOTAL
CVF.	CAPACIDADE VITAL FORÇADA
DL _{CO}	CAPACIDADE DE DIFUSÃO DO MONÓXIDO DE CARBONO
DPI.	DOENÇA PULMONAR INTERSTICIAL
DPOC.	DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA
DTC.	DOENÇA DO TECIDO CONJUNTIVO
ERS.	SOCIEDADE EUROPEIA RESPIRATÓRIA
FPI.	FIBROSE PULMONAR IDIOPÁTICA
HPCL.	HISTIOCITOSE PULMONAR DE CÉLULAS DE LANGERHANS
LBA.	LAVADO BRONCOALVEOLAR
OMS.	ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE
PH.	PNEUMONITE POR HIPERSENSIBILIDADE
PID.	PNEUMONIA INTERSTICIAL DESCAMATIVA
PII.	PNEUMONIA INTERSTICIAL IDIOPÁTICA
PINE.	PNEUMONIA INTERSTICIAL NÃO ESPECÍFICA
PIU.	PNEUMONIA INTERSTICIAL USUAL
PUBMED.	PUBLIC MEDICAL LITERATURE ANALYSIS AND RETRIEVAL SYSTEM ONLINE
SCIELO.	SCIENTIFIC ELECTRONIC LIBRARY ONLINE
SPBT.	SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA
TC.	TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA
TCAR.	TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE ALTA RESOLUÇÃO
TFP.	TESTE DE FUNÇÃO PULMONAR
VEF ₁	VOLUME EXPIRATÓRIO FORÇADO EM 1 SEGUNDO
VEF ₁ /CVF.	VOLUME EXPIRATÓRIO FORÇADO EM 1 SEGUNDO/ CAPACIDADE VITAL FORÇADA

3. RESUMO

O tabagismo está associado a uma variedade de efeitos sistêmicos no organismo humano, principalmente no pulmão. O fumo é considerado a principal causa de câncer de pulmão e o principal fator de risco para o desenvolvimento de doença pulmonar obstrutiva crônica. A relação de causa-efeito entre a fumaça do cigarro e as doenças pulmonares intersticiais, mais recentemente descritas tem sido muito estudada. **Objetivo:** descrever as principais doenças pulmonares intersticiais relacionadas ao fumo e analisar a importância da abordagem clínico-radiológico-patológica no exercício do diagnóstico diferencial desse grupo de doenças. **Metodologia:** O estudo comportou em uma revisão bibliográfica, documental e descritiva, predominantemente, de periódicos na base de dados MEDLINE, SCOPUS e SciElo. Foram utilizadas palavras-chaves em português e seus respectivos correspondentes em inglês/espanhol. Os critérios de inclusão foram: publicações dos últimos cinco anos e que tivessem como objeto de estudo as doenças pulmonares intersticiais relacionadas ao fumo. Foram excluídas publicações que não focassem o objeto de estudo; Relato de caso; estudos que não abordassem as características clínicas, epidemiológicas, radiológicas e anatomopatológicas; e estudos sem correlação direta com as doenças pulmonares intersticiais. **Resultados:** As principais doenças pulmonares intersticiais mais associadas ao tabagismo são: bronquiolite respiratória associada à doença intersticial pulmonar, pneumonia intersticial descamativa, histiocitose pulmonar de células de Langerhans e combinação de fibrose com enfisema pulmonar, esta última cada vez mais descrita como uma entidade distinta em fumantes. **Conclusão:** as doenças intersticiais pulmonares relacionadas ao fumo são pouco diagnosticadas e atingem principalmente adultos jovens em idade produtiva. O diagnóstico dessas doenças requer uma abordagem integrada entre a clínica, radiologia e anatomopatologia.

Palavras-chaves (descritores): 1. Etiologia 2. Tabagismo; 3. Doença pulmonar intersticial; 4. Bronquiolite obliterante; 5. Histiocitose de células de Langerhans; 6. Fibrose pulmonar; 7. Diagnóstico.

4. OBJETIVOS

PRINCIPAL

Descrever as principais doenças pulmonares intersticiais relacionadas ao tabagismo, com foco nas características clínicas, radiológicas e anatomopatológicas, assim como nas inter-relações necessárias para o diagnóstico diferencial.

SECUNDÁRIOS

- 1). Conceituar cada entidade desse grupo de doenças pulmonares intersticiais de acordo com as sociedades internacionais e nacionais;
- 2). Descrever a prevalência das doenças pulmonares intersticiais relacionadas ao fumo no cenário mundial e nacional;

5. INTRODUÇÃO

A fumaça do cigarro é uma mistura complexa composta de mais de 6.000 substâncias, capaz de causar uma variedade de efeitos sistêmicos no homem, principalmente nos pulmões. O tabagismo é considerado a principal causa de câncer de pulmão, que, por sua vez, é a principal causa de morte por câncer nos Estados Unidos e também considerado o principal fator de risco para desenvolvimento de doença pulmonar obstrutiva crônica (BARTECCHI *et al.*, 1994). Atualmente, os trabalhos realizados pela Organização Mundial de Saúde (*World Health Organization*) (OMS) de 1998 estimam que 4,9 milhões de morte por ano são provocadas pelo tabaco. A OMS afirma ainda que o fumo continua a ser a maior causa evitável de mortes prematura e morbidades nos Estados Unidos e no mundo. Mais recentemente, estudos relatam uma forte associação entre a fumaça do cigarro e as doenças pulmonares intersticiais (DPIs), porém esta relação ainda não é bem caracterizada. As dificuldades para definir esta associação podem ocorrer porque as diversas DPIs relacionadas ao fumo são individual e coletivamente incomuns, além disto, existe uma considerável sobreposição de sinais e sintomas relacionados com os parâmetros de função pulmonar, achados radiográficos e, ocasionalmente, características histológicas dessas doenças, especificamente nas doenças dos pulmonares associadas ao tabagismo, como enfisema e bronquite crônica. Portanto, essa sobreposição, de certa forma, pode confundir a interpretação da avaliação clínica, levando ao diagnóstico impreciso (CAMINATI & HARARI, 2006).

A Sociedade Torácica Americana (*American Thoracic Society*) (ATS) e a Sociedade Europeia Respiratória (*European Respiratory Society*) (ERS), em 2002, descrevem as DPIs como um grupo heterogêneo de entidades de etiologia conhecida e desconhecida, que são caracterizadas por dispnéia, anormalidades difusas do parênquima pulmonar, função pulmonar comprometida e, ainda, troca gasosa prejudicada. De acordo com Caminati *et al.*, em 2012, as DPIs relacionadas ao fumo constituem as seguintes entidades: bronquiolite respiratória relacionada à doença pulmonar intersticial (BR-DPI), histiocitose pulmonar de células de Langerhans (HPCL), pneumonite intersticial descamativa (PID) e fibrose pulmonar idiopática (FPI); a pneumonia eosinofílica aguda, artrite reumatóide e hemorragia pulmonar na síndrome de Goodpasture; no entanto serão destacadas, neste estudo, as três entidades (BR-DPI, HPCL e PID) com forte associação epidemiológica com o tabagismo referenciadas pelo autores .

Também abordaremos neste estudo uma importante doença pulmonar crônica identificada recentemente e denominada “*combined pulmonary fibrosis and emphysema*” (CPFE, combinação de fibrose nos lobos superiores e enfisema nos lobos inferiores) reconhecida há alguns anos em indivíduos fumantes (COTTIN *et al.*, 2005). Ela não apenas é considerado um fenótipo distinto de FPI, mas também pela associação de características diferentes. Em adição a isso, é sabido que suas características patológicas e fisiológicas precisam ser mais entendidas, e a sua fisiopatologia, além do papel evidente do tabagismo, continuar a ser investigada (COTTIN *et al.*, 2009).

A avaliação do paciente com suspeita de DPI requer uma abordagem multidisciplinar entre a clínica, a radiologia e a patologia com o objetivo de se definir o melhor diagnóstico das DPIs relacionadas ao fumo (ATS/ERS, 2002). As diretrizes das doenças pulmonares intersticiais da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (2012) propõe abordagem diagnóstica não invasiva e invasiva, além da avaliação clínica e ocupacional detalhada. Entre os exames não invasivos, destacam-se os testes de função pulmonar e os testes de exercício, a radiografia do tórax e, em especial, a tomografia computadorizada de tórax. Dentre os invasivos, destacam-se o lavado broncoalveolar (LBA) e a biópsia transbrônquica e cirúrgica. Estas diretrizes reforçam ainda a importância de estabelecer uma correlação entre dos achados dos métodos invasivos com os dados clínicos, radiológicos e de outros exames complementares. A tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) é uma técnica sensível para detectar e caracterizar as doenças pulmonares intersticiais, podendo ser utilizada para o reconhecimento e classificação das DPIs relacionadas ao fumo. Entretanto, tem-se evidenciada a ocorrência de sobreposição radiológica e de padrões mistos nos diversos tipos de DPIs relacionadas ao fumo. Frequentemente, se descreve a coexistência de manifestações pulmonares no mesmo indivíduo (ATTILI *et al.*, 2008).

Esse artigo objetiva descrever as doenças pulmonares intersticiais relacionadas ao fumo e suas correlações clínico-radiológico-anatomopatológicas. Para tanto, é necessário conhecer as classificações desse grupo de doenças, bem a prevalência nos cenários nacional e internacional. Esta abordagem é fundamental para estabelecer um diagnóstico mais preciso baseado nos principais instrumentos diagnósticos descritos.

6. METODOLOGIA

Este estudo trata-se de uma revisão de literatura com uma abordagem descritiva e documental que visa atender aos objetivos do estudo. Foi realizada uma pesquisa com dados secundários extraídos em bancos de dados internacionais e nacionais (MEDLINETM, SCOPUSTM e ScIELO), utilizando-se como estratégia de busca palavras-chaves em português e as correspondentes em inglês/espanhol, com o uso dos operadores booleano “AND” da seguinte forma: tabagismo (*Smoking/tabaco*) AND doença pulmonar intersticial (*interstitial lung disease/ enfermedad pulmonar intersticial*), especialmente, no banco de dados SCOPUS; enquanto que no MEDLINE e no ScIELO foram utilizados os seguintes descritores, além dos supracitados, AND/OR fibrose pulmonar (*Pulmonary Fibrosis/fibrosis pulmonar*), AND/OR histiocitose de células de Langerhans (*histiocytosis, langerhans cell/ histiocitosis de células de Langerhans*), AND/OR bronquiolite obliterante (*bronchiolitis obliterans/ bronquiolitis obliterante*), AND etiologia (*etiology/ etiología*) e AND diagnóstico (*diagnosis/ diagnóstico*). Como critérios de inclusão foram aceitas publicações dos últimos 5 anos, que tivessem como objeto de estudo as doenças pulmonares relacionadas ao fumo representadas por quatro entidades e os seus aspectos epidemiológicos, clínicos, radiológicos e anatomopatológicos relacionados a tais doenças; publicações escritas em português, inglês e espanhol, que possuíssem, no mínimo, o resumo disponível eletronicamente nos *sites* de busca. Foram excluídas do estudo as publicações sobre as doenças pulmonares intersticiais não relacionadas ao tabagismo; estudos do tipo relato de caso; estudo que não focassem em características epidemiológicas (por exemplo, prevalência e incidência), que não abordassem os aspectos clínicos (por exemplo: sintomas e sinais relacionados as doença pulmonares relacionadas ao fumo e a função pulmonar), achados de imagens (principalmente, tomografia computadorizada de alta resolução) e achados patológicos (por exemplo: biópsia cirúrgica pulmonar e lavado broncoalveolar); estudos publicados antes de 2008 e depois de 10 outubro de 2012; e estudos que não tiveram relação direta com as doenças pulmonares intersticiais.

Em sequência, fez-se a leitura do título e dos resumos das publicações pré-selecionadas pelos critérios de exclusão e inclusão citados e redefinida a busca com foco nas doenças pulmonares relacionadas ao fumo já especificadas dentro dos aspectos descritos. A busca dos textos completos foi feita nos próprios *sites* de busca, quando disponíveis gratuitamente, ou no portal CAPES.

As publicações selecionadas foram estratificadas e distribuídas em tabelas com relação aos seguintes itens: título; autor(es); ano de publicação; País; tipo de estudo; tamanho amostral estudada; principais resultados obtidos sobre as doenças pulmonares relacionadas ao fumo e seus respectivos aspectos epidemiológicos, clínicos, radiológicos e anatomopatológicos relacionados à tais doenças.

7. RESULTADOS

Após aplicar as estratégias de busca nos bancos de dados, foram obtidos 265 artigos e posteriormente foram excluídos 240 artigos (**Vide quadro I**). Os principais motivos de exclusão estão listados no **Quadro II**. A fim de ampliar o número de artigos, foi selecionado um outro artigo citado na bibliografia, perfazendo, assim, um total de 26 artigos. O **Quadro III** resume as principais informações sobre os artigos selecionados.

Quadro I. Numero total de artigos encontrados e selecionados após a aplicação dos critérios de inclusão/exclusão por base de dados

Base de dados	Nº de artigos encontrados	Nº de artigos selecionados n(%)
MEDLINE	23	2 (8,69%)
SCOPUS	218	18 (8.25%)
SciElo	24	5 (20.83%)
Total	265	25 (9.43%)

Quadro II. Principais motivos de exclusão dos artigos pré-selecionados

Motivo N = 265	Artigos excluídos N(%)
Sem resumo disponível	6(2.5%)
Artigo não disponível pela base de dados	9(3.75%)
Relato de caso	18(7.5%)
Objeto de estudo diferente (doenças pulmonares intersticiais não relacionadas ao fumo/ sem correlação com os aspectos clínicos, radiológicos e anatomopatológicos)	97(40.4%)
Sem relação direta com doenças pulmonares intersticiais	110(45.85%)
TOTAL	240(100%)

Quadro III. Principais achados dos trabalhos científicos selecionados por ano, país, autor, tipo de estudo.

Ano	País	Autor	Desenho do estudo e Tamanho amostral	Objetivo principal do artigo
2012	Brasil	Baldi <i>et al.</i>	Rev. Literatura	Estabelecer diretrizes das doenças intersticiais pulmonares
2012	Estados Unidos	Caminati <i>et al.</i>	Rev. Literatura	Estudar doenças pulmonares intersticiais mais associadas epidemiologicamente com o fumo
2012	Estados Unidos	Vassalo <i>et al.</i>	Rev. Literatura	Propor uma classificação para as doenças pulmonares intersticiais relacionadas ao fumo
2011	Estados Unidos	Christopher <i>et al.</i>	Descritivo	Analisar os conhecimentos sobre as doenças intersticiais idiopáticas e seu espectro de entidades através da interpretação de um atlas digital
2011	Estados Unidos	Washko <i>et al.</i>	Coorte N= 2416 Tomografias computadorizadas	Avaliar a relação entre os volumes pulmonares e enfisema em fumantes com anormalidades pulmonares intersticiais
2011	França	Cottin <i>et al.</i>	Multicêntrico transversal N= 34 pacientes com doença do tecido conjuntivo	Estudar a combinação de fibrose e enfisema e as doenças do tecido conjuntivo
2011	Brasil	Oliveira <i>et al.</i>	Transversal N= 56 prontuários, laudos e biopsias transbrônquicas	Avaliar da biópsia transbrônquica em casos suspeitos de doença intersticial pulmonar
2011	Coreia	Kim <i>et al.</i>	Coorte N= 27 pacientes adultos	Avaliar os achados pulmonares da histiocitose pulmonar na tomografia de alta resolução
2011	Brasil	Rodrigues <i>et al.</i>	Coorte N= 8 tomografias computadorizadas	Descrever os achados de tomografia de alta resolução na histiocitose pulmonar
2011	Chile	Saldías <i>et al.</i>	Rev. Literatura	Descrever a classificação e evolução clínico-radiológica das bronquiolites no adulto
2010	Itália	Balbi <i>et al.</i>	Editorial	Avaliar a perspectiva clínica das doenças intersticiais pulmonares
2010	Estados unidos	Chung & Kanne	Rev. Literatura	Descrever a correlação dos achados clínicos com a tomografia das doenças intersticiais pulmonares
2010	Itália	Cavazza <i>et al.</i>	Rev. Literatura	Descrever o papel da histologia na fibrose pulmonar idiopática
2010	Estados unidos	Devakonda <i>et al.</i>	Rev. Literatura	Descrever o diagnóstico clínico e radiológico das desordens broquiolares
2010	Estados Unidos	Galvin <i>et al.</i>	Rev. Literatura	Identificar a colaboração radiológica e avaliação histopatológica das doenças pulmonares fibróticas
2010	Estados unidos	Kanne JP.	Rev. Literatura	Rever os aspectos gerais das pneumonias intersticiais idiopáticas
2010	Japão	Kuroshima <i>et al.</i>	Transversal N= 660 achados	Avaliar o efeito do enfisema na função pulmonar e sobrevida dos

			tomográficos	pacientes com fibrose pulmonar idiopática
2010	Japão	Tsushima <i>et al.</i>	Transversal analítico N= 3079 pacientes rastreados para câncer	Acompanhar os padrões radiológicos de doenças intersticiais em pacientes em rastreados com câncer
2010	Japão	Usui <i>et al.</i>	Coorte N= 1143 pacientes com câncer	Descrever a prevalência da fibrose combinado com enfisema em pacientes com câncer de pulmão
2008	Brasil	Elicker <i>et al.</i>	Rev. Literatura	Descrever os padrões tomográficos das doenças pulmonares difusas e sua correlação entre a clínico-patológica
2008	Estados Unidos	Matthew <i>et al.</i>	Coorte Transversal N=10 dados de prontuários, imagens radiográficas e biópsias	Descrever a heterogeneidade nos pacientes com a combinação entre fibrose pulmonar e enfisema
2008	Polândia	Domagała-Kulawik J.	Rev. Literatura	Descrever o papel do lavado broncoalveolar no diagnóstico das doenças intersticiais relacionadas ao fumo
2008	Japão	Ozawa <i>et al.</i>	Coorte N= 21 pacientes adultos com FPI	Avaliar o aumento da incidência acumulativa e sua relação com os fatores para câncer de pulmão em fibrose pulmonar idiopática
2008	Espanha	Medina <i>et al.</i>	Transversal N= 14 pacientes	Estudar as enfermidades relacionadas ao tabaco com enfoque na tomografia de alta resolução
2008	Brasil	Silva <i>et al.</i>	Transversal N= 11 revisões de prontuários	Identificar as alterações: capacidade de difusão do monóxido de carbono e a espirometria
2008	Estados Unidos	Travis WD.	Rev. Literatura	Fazer uma revisão sobre as doenças intersticiais pulmonares

7.1. DESCRIÇÃO DAS ENTIDADES QUE FAZEM PARTE DO GRUPO DAS DOENÇAS PULMONARES RELACIONADAS AO FUMO

Estudo publicado em 2010 evidencia claramente o relevante papel do tabagismo e os danos causados a saúde pela fumaça do cigarro. Nesse sentido, o cigarro surge como o agente causador de determinadas desordens difusas do parênquima pulmonar, como PID, BR-DPI e HPCL. A relação causal direta da fumaça do cigarro na patogênese desses distúrbios baseia-se nos dados epidemiológicos, de certa forma, relevantes, pela significativa frequência de indivíduos fumantes dentro deste rol de doenças; do mesmo modo que se descreve melhora ou remissão da doença com cessação do tabagismo; outros sinais da relação do cigarro com doença pulmonar e a ocorrência da bronquiolite respiratória em fumantes saudáveis na ausência de doença

pulmonar intersticial, e, por fim, a combinação dessas lesões em alguns doentes (BALBI *et al.*, 2010). Foi verificado ainda que essas doenças possuem apresentação clínica, funcional, radiológica e histológica, além, é claro, de prognósticos diferenciados (BALDI *et al.*, 2012). Embora essas doenças ocorram em adultos jovens, associadas a características histopatológicas e radiológicas, podem ser observados padrões mistos de DPIs, com frequência, coexistindo em um mesmo paciente (BALBI *et al.*, 2010).

A descrição de bronquiolite respiratória ficou mais consistente por volta do ano de 1974, após a análise pulmonar em indivíduos adultos jovens, fumantes, falecidos sem sintomas respiratórios, onde foi descrita a presença de macrófagos no lúmen dos bronquiolos respiratórios e hiperplasia do epitélio por Niewoehner *et al.*, (1974). Posteriormente, outros estudos demonstraram em fumantes sintomáticos que realizaram biópsias pulmonares abertas, um infiltrado inflamatório crônico nas adjacências dos bronquíolos respiratórios associados à presença de macrófagos e espessamento intersticial dos bronquíolos como descrito por Myers *et al.*, (1987). Conforme Saldías *et al.*, em 2011, essas são características que constituem a base anatomopatológica na bronquiolite respiratória relacionada com o tabagismo.

Já a pneumonia intersticial descamativa constitui uma entidade caracterizada também por aglomerado intra-aveolares de macrófagos (KANNE, 2010), embora em uma fase final possa haver infiltração peribronquiolar de células inflamatórias, denotando que essa entidade compartilha aspectos anatomopatológicos com a bronquiolite respiratória (Medina *et al.*, 2008). A HPCL foi descrita como uma forma isolada de histiocitose de células de Langerhans, afetando quase que exclusivamente os pulmões de pacientes fumantes de acordo com Colby (1983 *apud* Kin, 2011).

Balbi *et al.* (2010) abordaram sobre os recentes avanços no âmbito das doenças crônicas difusas em relação à identificação da síndrome de combinação pulmonar e fibrose. Essa síndrome foi definida não apenas como um fenótipo distinto da fibrose pulmonar idiopática, mas também por suas associações com o tabagismo, dispnéia grave, espirometria subnormal não esperada, capacidade de difusão do monóxido de carbono prejudicada e aspectos de imagens característicos (como enfisema parasseptal e/ou centrolobular, opacidade intersticiais difusas em lobos inferiores).

7.2. CLASSIFICAÇÃO DAS DOENÇAS PULMONARES INTERSTICIAIS DE ACORDO COM AS SOCIEDADES NACIONAIS E INTERNACIONAIS

A Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia baseou-se nas publicações de Vassalo & Ryu (2008), Washko *et al* (2011) e Katzenstein *et al.*(2010), dentre outros autores, para estabelecer a classificação das DPIs agrupadas pelos critérios clínicos, radiológicos e histológicos. Nesta classificação, merece destaque a inclusão das doenças tabaco-relacionadas e fibrose associada ao enfisema, em um grupo de causas conhecidas ou associações conhecidas (BALDI *et al.* 2012).

Uma revisão realizada em 2008 abordou a classificação recente das pneumonias intersticiais idiopáticas adotadas pela ATS e ERS, onde o termo “idiopático”, normalmente aplicado a esses distúrbios, significa que a causa é não determinada no momento do diagnóstico, é responsável por 2/3 das doenças intersticiais que permanecem com causa desconhecida. De acordo com esse estudo, uma pequena porcentagem de pneumonias intersticiais permanece sem classificação após a investigação clínica, radiológica e/ou patológica (TRAVIS, 2008). Apresentam o quadro clínico diferente e o prognóstico grave (KANNE, 2010). Algumas PIIs têm relação com o consumo em potencial de tabaco e são conhecidas como doenças pulmonares intersticiais relacionadas ao fumo. Essas são a BR-DPI, PID e a HPCL. Além disso, o fumo tem sido considerado como um possível agente causal de fibrose pulmonar intersticial (DOMAGAŁA-KULAWIK, 2008). Por definição, a FPI é de causa desconhecida, porém existem várias causas ou fatores identificados como fatores genéticos, exposição à poeira ocupacional, infecções, além da descrição de maior risco para desenvolver FPI em fumantes (KANNE, 2010).

Vassalo *et al.*, em 2012, propuseram recentemente, em seu estudo, uma classificação delineando os subgrupos de doenças e sua relação com o tabagismo. Esta classificação avaliou os efeitos complexos do cigarro no parênquima pulmonar. Quatro grupos de relevância foram descritos pelos autores, destacando o grupo 1, o qual inclui as três doenças pulmonares difusas (BR-DPI, PID e HPCL) aceitas como verdadeiramente relacionadas ao fumo. Essa designação baseou-se em várias linhas de investigação clínica e epidemiológica. O grupo 3 foi referido como as DPIs agudas que podem ser precipitadas pelo fumo. Já o grupo 3 foi mencionado como as doenças pulmonares difusas que são estatisticamente mais propensas a desenvolver com a

exposição ao tabagismo, a exemplo da FPI. Existem ainda algumas entidades consideradas menos prevalentes, onde o tabagismo parece fornecer certos benefícios, constituindo, assim, o grupo 4 (sarcoidose e pneumonite por hipersensibilidade).

7.3. PREVALÊNCIA DAS DOENÇAS INTERSTICIAIS PULMONARES RELACIONADAS AO FUMO

A BR-DPI ocorre quase que exclusivamente em fumantes. Geralmente os pacientes com BR-DPI estão entre a quarta e quinta década de vida (CHUNG & KANNE, 2010), predominando no sexo masculino numa proporção de 2:1 (TRAVIS, 2008). Com relação à HPCL, as descrições iniciais reportavam predominância em homens, porém, recentemente, há relatos de prevalência semelhante entre os sexos, certamente refletido uma mudança no hábito de fumar. Os pacientes com PID comumente apresentam-se na quarta ou quinta década de vida (CHUNG & KANNE, 2010). Travis (2008), em seu trabalho de revisão, relatou que todos os pacientes com PID eram fumantes; por outro lado Craig (2004, *apud* Travis, 2008) reportou que somente 40% eram fumantes.

Segundo Kanne (2010), a FPI é a mais comum das PIIs, acometendo aproximadamente 40% de todas as doenças pulmonares intersticiais idiopáticas. Raghu *et al.*, (2006, *apud* Kanne, 2010) relata ainda que essa entidade é uma doença rara, apresentando incidência e prevalência de 14.0-42.7 por 100.000 pessoas e 6.8-16.3 por 100.000 pessoas, respectivamente, nos Estados Unidos. A FPI parece ser duas vezes mais frequente em indivíduos do sexo masculino, e a prevalência em ambos os sexos tende a aumentar com o avanço da idade (KANNE, 2010).

7.4. ASPECTOS CLÍNICOS, RADIOLÓGICOS E ANATOMOPATOLÓGICOS DAS PRINCIPAIS DOENÇAS PULMONARES INTERSTICIAIS RELACIONADAS AO FUMO.

Christopher *et al.*, em 2011, publicou um atlas ilustrativo de 48 casos relacionados às DPIs associadas ao fumo e observou que a BR, BR-DPI e a PID são considerados um espectro de doenças. A BR foi uma lesão encontrada praticamente em todos fumantes, porém quando o paciente desenvolve sintomatologia (tosse e dispnéia) e o teste de função pulmonar (TFP) evidencia um padrão restritivo, com evidências

radiológicas e patológicas de BR, denominaremos tal condição de BR-DPIs. Ao exame histopatológico observa-se presença de macrófagos pigmentados e leve inflamação associada. Na TCAR, são frequentes os nódulos centrolobulares em vidro fosco, com predomínio nos lobos superiores. Além disso, com frequência, pode haver a coexistência de vidro fosco, espessamento de paredes brônquicas e enfisema. A PID pode ser considerada como uma forma mais grave de RB-DPI. No entanto a PID, apresenta macrófagos espalhados nos alvéolos, diferentemente da BR-DPI, que apresenta uma distribuição bronquiocêntrica.

O diagnóstico diferencial das bronquiolites deve passar por uma avaliação crítica da TCAR, sendo esse um instrumento valioso para detectar as diferentes doenças pulmonares associadas ao tabaco. Conhecer os padrões de nódulos é de fundamental importância, pois um padrão de nódulo bem definido em árvore em brotamento pode sugerir uma infecção; por outro lado, nodulações centrolobulares mal definidas localizadas estrategicamente em lobos superiores de fumantes sugerem mais bronquiolite respiratória. Quando mais difusos esses nódulos mais sugestivos de pneumonite por hipersensibilidade subaguda. Verificou-se ainda que o padrão desses nódulos centrolobulares mal definidos comumente indicam pneumonite por hipersensibilidade subaguda, em pessoas não fumantes, enquanto que esse padrão no fumante frequentemente sugere fortemente BR ou BR-DPI e, até mesmo uma HPCL (DEVAKONDA *et al.*, 2010).

Uma revisão de literatura publicada em 2012 relata frequência relevante de sobreposição de achados entre a BR-DPI, PID e HPCL. Apesar da sobreposição clínica, radiológica e histológica, sugere-se manter estas entidades classificadas separadamente pelas implicações terapêuticas e prognósticas. Geralmente, a doença afeta adultos jovens, não apresenta predominância definida por sexo. Os aspectos clínicos dos pacientes consistem de dispnéia, dor torácica e sintomas constitucionais. Com relação aos TFP, pode-se observar padrão normal, obstrutivo, restritivo ou mesmo misto. A HPCL tem sido diagnosticada na maioria dos casos pelos achados na TCAR, porém na fase final da doença observa-se a presença de cistos difusos sem nódulos, dificultando o diagnóstico por imagem. A análise do LBA pode ser útil se 0,5% de células CD1a forem encontradas, mas isso é mais frequente nos estágios iniciais da doença. Deste modo, na presença de uma doença pulmonar cística radiológica, o achado de alveolite macrofágica em exames de LBA, pode auxiliar no diagnóstico de HPCL; se há

evidencia de outro tipo de alveolite no LBA, o diagnóstico deve ser reconsiderado. Em um pequeno número de casos, o diagnóstico de HPCL pode ser obtido por biópsia, para definição clínica e radiológica apropriada (CAMINATI *et al.*, 2012).

Elicker *et al.*, em 2008, descreveram que a técnica de imagem radiológica que melhor reflete mais as alterações estruturais do pulmão é a TCAR. Os vários achados podem ser combinados com o objetivo definir padrões, que associados a distribuição anatômica dos achados e os dados clínicos, são capazes estabelecer o diagnóstico correto doenças pulmonares intersticiais de fato, com elevado grau de acurácia. Esse estudo ratificou a importância de conhecer sobre a história pessoal e achado do lavado broncoalveolar para permitir o diagnóstico da BR-DPI sem a necessidade de iniciar biópsia pulmonar aberta, através de toracoscopia. Nesse estudo foi relatado também que cistos podem ser resultantes de BR-DPI ou de enfisema centroacinar. Nesses casos, a interpretação dos achados tomográficos pode ser mais complicada quando houver enfisema e BR-DPI nos lobos superiores e fibrose em bases do pulmão.

Um estudo realizado por Washko e colaboradores, em 2011, avaliou as anormalidades pulmonares intersticiais em 2416 (96%) de 2508 TCAR(s) do pulmão de pacientes fumantes. Na análise das TCAR(s), verificou-se que as anormalidades pulmonares intersticiais estavam presentes em 194 (8%) das 2416 TCAR(s) avaliadas. Além disso, outro aspecto observado foi que o grau de exposição ao fumo e o estado atual de tabagismo foram associados a maior chance de descrever anormalidades pulmonares intersticiais. Em adição, foi descrito ainda que a alteração intersticial mais fortemente associada ao tabagismo atual foi a presença de nódulos centrolobulares ($p = 0,001$). Os participantes com anormalidade foram mais propensos a apresentarem um déficit restritivo (CPT < 80% do valor previsto, $p < 0,001$).

Um estudo retrospectivo publicado por Rodrigues *et al.*, em 2011, avaliou as TCAR de oito pacientes com o diagnóstico comprovado de HPCL por de biópsia pulmonar a céu aberto, biópsia transbrônquica, estudo imuno-histoquímico e/ou lesões extrapulmonares associadas. Os autores observaram pequenas lesões císticas, arredondadas e de paredes finas em todos os pacientes. Além disso, nódulos, com distribuição predominantemente periférica no parênquima pulmonar, estavam presentes em aproximadamente 75% dos exames estudados. Foi constatado que as lesões apresentavam distribuição difusa, com predomínio nos terços superior e médio dos

pulmões em quase todos os casos, mas o acometimento dos recessos costofrênicos foi visualizado em 25% dos pacientes. Dessa forma, percebeu-se que a TCAR, com sua capacidade de detectar cistos e nódulos, permite o diagnóstico de HPCL com alta probabilidade, enquanto que a radiografia de tórax não avalia satisfatoriamente cistos de paredes finas e pequenos nódulos.

Galvin *et al.*, (2010) relatou que graus variáveis de fibrose alveolar e enfisema são comumente descritos em amostras histopatológicas obtidas de pacientes fumantes. Os autores sugerem ainda que tanto a fibrose quanto o enfisema podem ser respostas divergentes para uma mesma lesão. A fibrose em pacientes fumantes é relativamente uniforme, sem cicatrizes largas e destruição da arquitetura, mais comumente encontrada em FPI-PIU. No entanto, a ausência de heterogeneidade e de focos fibroblásticos nesse tipo de fibrose sugere que nem o colapso alveolar, nem a incorporação de material fibroblásticos possam estar envolvidos na sua patogênese. Nesse tipo de fibrose relacionada ao fumo, os espaços císticos predominam nos campos superiores, associando tamanho e a distribuição do enfisema. Assim, o processo diagnóstico colaborativo envolvendo dados histológicos e radiológicos devem ser combinados para permitir uma identificação mais confiável das vias predominantes que conduzem a fibrose pulmonar.

Um estudo retrospectivo e multicêntrico publicado por COTTIN *et al.*, em 2011, avaliou dados de pacientes com doença do tecido conjuntivo, com CPFE. Foram analisados dados de 34 pacientes com doença do tecido conjuntivo (DTC) que foram acompanhados em média de 8.3 a 7.0 anos. Com relação a idade dos pacientes, houve variação de 11 a 57 anos, sendo que 23 eram homens e 30 eram ex-fumantes. A TCAR revelou a presença de enfisema nos lobos superiores e fibrose pulmonar nos lobos inferiores em todos os pacientes, além disso, todos apresentaram dispnéia durante o exercício. Foram observados também deterioração da função pulmonar, com redução acentuada da capacidade de difusão de monóxido de carbono. Os pacientes com DTC e CPFE eram significativamente mais jovens do que outra série de casos publicada anteriormente que tinha pacientes do grupo controle com CPFE idiopática e, também, mais frequente do sexo feminino. Não se observou diferença significativa na história de tabagismo foi observada entre esses dois grupos. Em suma, os pacientes com DTC e CPFE tiveram maiores volumes pulmonares, baixa capacidade de difusão, maiores

pressões pulmonares, e mais frequentemente do sexo masculino do que aqueles com DTC e fibrose pulmonar sem enfisema.

Matthew *et al.*, (2008), com o objetivo de caracterizar as características clínicas, de imagens e patológicas em paciente com CPFE, analisaram, retrospectivamente, dados de prontuário eletrônico, imagens radiológicas de pulmão e biópsia disponíveis para uma série de 10 pacientes. Foram verificados que todos tiveram reduções graves da capacidade de difusão dos volumes pulmonares e espirometria. Todos tinham enfisema predominantemente em lobo superior em TC; oito deles tiveram anormalidades reticulares e faveolamento em regiões subpleurais mais baixas do lobo; enquanto que dois apresentaram menores alterações lobulares em imagem de vidro fosco. Esses dois demonstraram um padrão de DPI na biópsia, caracterizada pelo acúmulo intra-alveolar de macrófagos, associada a fibrose dos septos alveolares acentuada, de acordo com uma forma variante de pneumonia intersticial descamativa com fibrose. Com disso, os autores concluíram que os achados de imagens e patológicos em pacientes com CPFE são heterogêneo.

Um estudo retrospectivo publicado por Kuroshima *et al.*, em 2010, avaliou a prevalência, a função pulmonar e o prognóstico da FPI combinado com enfisema. Dos 600 pacientes avaliados 221 mostraram enfisema no lobo superior. Os resultados da função pulmonar de pacientes com PIU e PIU/enfisema, respectivamente foram: CVF, 71,8% e 87,1%, VEF1, 86,7 e 87,9% e DLco 74,3% e 65,2% do previsto. A relação entre a CVF, o grau de fibrose e a sobrevivência foi investigada em 362 pacientes com TFP(s) prévios e ausência de câncer de pulmão, no momento da entrada no estudo. Foi concluído que apesar da extensão da fibrose semelhante entre os grupos, 71,3% dos pacientes com PIU preencheram os critérios de volume pulmonar para FPI, ou seja, CVF < 80% do previsto; enquanto que apenas 26,5% dos pacientes com PIU/enfisema preencheram os critérios de volume pulmonar para FPI. . A sobrevida mediana foi de 7,5 anos no grupo com PIU e 8,5 no grupo com PIU/enfisema. A partir disso, concluiu-se que o enfisema foi um achado comum em pacientes com PIU. O paciente com PIU e enfisema teve maior volume pulmonar e provável melhor sobrevida quando comparados com aqueles com PIU sozinhos.

Um estudo retrospectivo, avaliando os achados clínicos e funcionais de pacientes com enfisema em lobos superiores e FPI em lobos inferiores, recentemente descritos na

literatura, avaliou um grupo de 11 pacientes com a presença simultânea de ambas condições clínicas. Entre os 11 pacientes identificados, 8 eram homens e 3 eram mulheres, com média de idade entre 70,2 - 7,2 anos, sendo que todos pacientes eram tabagistas, com carga tabágica, variando de $61,5 \pm 43,5$ anos-maços. Foram observadas as médias da CPF, do VEF_1 e da relação VEF_1/CVF : $72,1\% \pm 12,7\%$, $68,2\% \pm 11,9\%$ e $74,4 \pm 10,8\%$, respectivamente. Os volumes pulmonares foram normais em 7 pacientes. O padrão restritivo foi observado em três indivíduos e hiperinsuflação em um. A capacidade de difusão pulmonar apresentou redução moderada a grave em todos os pacientes, com média de $27,7\% \pm 12,9\%$ do previsto. No teste de caminhada de seis minutos, realizado em dez pacientes, observou-se dessaturação maior ou igual a 4% em nove pacientes. Além disso, os achados ecocardiográficos sugestivos de hipertensão pulmonar estavam presentes em 4 pacientes. Com base nesses dados, concluiu-se que a presença simultânea de enfisema e FPI causa alterações características nas provas de função pulmonar (SILVA *et al.*, 2008).

Em outro estudo os pacientes foram submetidos a TCAR, visando fazer rastreamento de câncer de pulmão. Foram selecionados os indivíduos com alterações intersticiais através da utilização da TCAR, sendo os mesmos classificados como normais ou anormais com base na TCAR. Os sujeitos classificados de acordo com padrões radiográficos foram acompanhados durante 4 anos. Anormalidades sugeridas na TCAR foram identificadas em 80 de 3079 pacientes, sendo que sete indivíduos apresentaram faveolamento e quatorze com combinação de fibrose pulmonar e enfisema (CPFPE). Observou-se que a frequência do sexo masculino e tabagismo em indivíduos com faveolamento foi maior do que outros padrões. Trinta e dois pacientes dos setenta e três com anormalidades na TCAR mostraram progressão no escore da TC durante o período de quatro anos, sendo que dezoito fumantes ativos foram incluídos na progressão no escore da TC. A partir destes dados, pode-se verificar que os padrões na TCAR, excluindo espessamento de septos interlobulares, mostram progressão dos escores de TC. Assim, fumantes com anormalidades na TC podem ter uma tendência para demonstrar agravamento das alterações intersticiais (TSUSHIMA *et al.*, 2010).

O diagnóstico de FPI, atualmente, exige abordagem clínico-radiológico-patológica integrada em que o estudo histológico desempenha um papel diferente daquele no passado, quando era considerado padrão-ouro. Essa mudança ocorre basicamente por duas razões: procedimentos diagnósticos não invasivos, como os TFPs

e principalmente a TCAR, métodos estes a cada dia mais competitivos com a biópsia por fornecerem informações sobre o prognóstico; o outro motivo decorre de uma melhor avaliação das limitações da histologia, como erro de amostragem e variação interobservador (CAVAZZA *et al.*, 2010).

Em uma coorte longitudinal retrospectiva objetivou-se elucidar a incidência cumulativa de câncer e os fatores de risco para FPI porque estudos prévios mostraram uma alta incidência de câncer de pulmão em FPI, e alguns têm identificados fatores de risco, como tabagismo, gênero e idade; no entanto estes estudos foram retrospectivos e as características clínicas dos pacientes com FPI para desenvolvimento de câncer de pulmão só foram analisados quando o paciente já tinha desenvolvido o câncer. Os resultados obtidos foram o seguinte: a taxa de incidência de câncer de pulmão cumulativa aumentou à medida que a duração do acompanhamento aumentava (3,3%, 15,4% e 54,4% em 1, 5 e 10 anos, retrospectivamente). Adicionalmente, foi observado que a idade e o tabagismo no diagnóstico inicial de FPI foram significativamente associados com câncer de pulmão. Logo, a incidência cumulativa de câncer de pulmão aumentou com o tempo e a idade no momento do diagnóstico foi independentemente associada com o desenvolvimento de câncer (OZAWA *et al.*, 2008).

No entanto, Usui *et al.*, em 2011, avaliaram 1143 pacientes com câncer de pulmão, baseados na TCAR, realizada no momento do diagnóstico desta neoplasia. Os pacientes foram classificados em quatro grupos: normal, enfisema, fibrose e CPFE. Posteriormente, as características desses pacientes com CPFE foram comparadas com os outros grupos. Os resultados obtidos foram os seguintes: CPFE, enfisema e fibrose foram identificados em 101 (8,9%), 404 (35,3%) e 15 (1,3%) dos pacientes com câncer de pulmão, respectivamente. A sobrevida média dos pacientes com CPFE ($n = 101$, 10,8 meses), foi significativamente menor comparado aos pacientes normais ($n = 623$, 53 meses) ou daqueles pacientes com enfisema isolado ($n = 404$, 21,9 meses). Além disso, a lesão pulmonar aguda ocorreu em 20 (19,8%) com CPFE. A CPFE foi mais prevalente do que a fibrose em pacientes com câncer, além disso, os pacientes com CPFE apresentaram pior prognóstico no estudo em questão. Pacientes com câncer de pulmão e CPFE tinha um histórico de maior carga tabágica e pior prognóstico. Contudo, outras investigações fazem-se necessárias para elucidar se a CPFE é um fator de risco independente para o câncer de pulmão.

8. DISCUSSÃO

Uma classificação para as doenças pulmonares intersticiais foi estabelecida para agrupar as doenças de acordo com os critérios clínicos, radiológicos e histológicos. Além desse objetivo proposto pelas diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia de 2012, merecem destaques: a facilidade da comunicação entre os profissionais para realização de registros epidemiológicos e ensaios clínicos e, principalmente, aperfeiçoando a abordagem aos pacientes. Nessa classificação, alguns pontos merecem ser destacados: a inclusão das doenças tabaco-dependentes, incluindo a fibrose associada ao tabaco e a fibrose associada ao enfisema; o acréscimo da pneumonia intersticial bronquiocêntrica entre PIIs; e, além da identificação de grupo de doenças linfóides, caracterizadas por proliferação linfocitária (ATS, 2012; BALDI, 2012). Um dos pontos mais relevantes nessa classificação é colocar as doenças tabaco-dependentes, que são espectros diferentes de doenças associadas ao tabagismo, que muitas vezes podem coexistir (BALBI *et al.*, 2010), agrupadas como entidades de causas conhecidas. Estão incluídas nesse grupo a bronquiolite respiratória associada à DPI, pneumonia intersticial descamativa, a histiocitose e fibrose relacionada ao tabaco (SBPT, 2012).

Outras classificações foram propostas para as DPIs de acordo com as Diretrizes da SBPT de 2012. A ATS e a ERS, em 2002, propuseram uma classificação, na qual foram determinadas duas categorias: DPIs de causa conhecida ou associações conhecidas e DPIs de causas desconhecidas, essa última foi subdividida em pneumonias intersticiais idiopáticas, doenças granulomatosas e outras doenças (ATS/ERS, 2002). A vantagem desse esquema é colocar as PIIs em uma categoria à parte (SBPT, 2012).

Um estudo concluiu que o tabagismo é amplamente aceito como a principal causa de determinadas DPIs, ou seja, BR-DPI, PID e HPCL, sendo também fator de risco para o desenvolvimento de FPI e artrite reumatoide, além de sua associação com a pneumonia eosinofílica aguda e síndrome hemorrágica pulmonar. No entanto, paradoxalmente, o consumo de cigarros pode ser fator de proteção para o desenvolvimento de outras DPIs, como a pneumonite por hipersensibilidade. Além

destes dados, os autores propuseram uma classificação, baseada nos efeitos do tabagismo no parênquima pulmonar e nas doenças pulmonares intersticiais (VASSALO *et al.*, 2012). Esse papel causal é baseado em dados epidemiológicos, clínicos e evidências demonstrando a relação temporal para início e progressão da doença, assim como remissão dos sinais de doença quando o indivíduo pára de fumar e recorrência na retomada do tabagismo (BALBI, 2010; VASSALO, 2012).

8.1. DOENÇAS PULMONARES INTERSTICIAIS TABACO-DEPENDENTES

Bronquiolite respiratória associada à doença pulmonar intersticial (BR-DPI)

A Sociedade brasileira de Pneumologia e Tisiologia descreve em suas diretrizes que a BR-DPI é universal em fumantes, mas para definir o diagnóstico desta entidade, é preciso haver repercussão funcional e evidências de DPI na tomografia computadorizada. A BR-DPI ocorre quase exclusivamente em pacientes fumantes ou ex-fumantes, no entanto, apenas uma pequena proporção de fumantes desenvolve essa condição, sugerindo que outros fatores podem influenciar na evolução do processo. Tem sido sugerido ainda que a BR-DPI pode, de alguma forma, desenvolver-se após exposição limitada à fumaça do cigarro, assim como há evidências de que a BR-DPI após a exposição à fumaça de diesel, de soldadura e também a fibras de vidro, embora estas ocorrências não sejam muito comuns (CHUNG & KANNE, 2010). A maioria dos casos de BR-DPI geralmente ocorrem na quarta ou quinta década de vida (CHUNG & KANNE 2010; VASSALO, 2012), com exposição média acima de 30 anos-maços de cigarro. (ATS/ERS, 2002). Quando a doença ocorre em pessoas mais jovens, geralmente há história de tabagismo há pelo menos 10 anos. Os homens são mais afetados que as mulheres numa proporção de 2:1 (ATS/ERS, 2002; TRAVIS, 2008); no entanto, de acordo com as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia não há predileção por sexo (VASSALO *et al.*, 2012). A sintomatologia, em geral, é inespecífica com tosse crônica e dispneia, raramente, com apresentação aguda. O exame físico revela estertores creptantes inspiratórias em aproximadamente metade dos pacientes, contudo o baqueteamento digital é infrequente (ATS/ERS, 2002; VASSALO, 2012). Os TFPs se apresentam com variados padrões anormalidades: obstrutivas, restritivas ou mistas (VASSALO *et al.*, 2012). Entretanto, uma quantidade significativa de pacientes podem apresentar TFPs normais, de acordo com relevante revisão (CHUNG & KANNE, 2010).

A radiografia do tórax raramente, pode estabelecer um diagnóstico específico (DEVAKONDA *et al.*, 2010), mas comumente está associadas com padrões reticular ou opacidades reticulonodulares bilateral em aproximadamente 60 a 70% dos pacientes, no entanto pode parecer normal em alguns indivíduos (VASSALO *et al.*, 2012). Uma revisão sistemática mostra que a radiografia do tórax é normal em até 20-30% dos casos; no entanto, nos casos com manifestação da BR-DPI, opacidades nodulares ou reticulares, difusas ou basais estão presentes em percentual importante dos pacientes. Além disso, esta publicação sugere que frequentemente os volumes pulmonares estão preservados (CHUNG & KANNE, 2010). A anormalidade mais comum vista no raio-x do tórax na BR-DPI é o espessamento das paredes dos brônquios centrais e periféricos (ATS/ERS, 2002). A BR é caracterizada na TCAR por pequenos nódulos centrolobulares mal definidos nos lobos superiores (CHUNG & KANNE, 2010). Uma revisão de prontuários os pacientes com diagnóstico de BR na TCAR, evidenciou como achado mais prevalente, os nódulos centrolobulares, porém esses pacientes também tiveram como resultados outras três condições (faveolamento, atenuação em vidro fosco e cistos (MEDINA *et al.*, 2008). Washko *et al.*, 2011 descreveram em seu trabalho que a chance de haver anormalidade pulmonares intersticiais está fortemente associada a carga tabagica e ao estado atual de tabagismo; sugerindo, ainda, que a anormalidade específica mais comumente ligada ao tabaco foram os nódulos centrolobulares ($p < 0,001$). Quando comparados com os achados da BR na TCAR, os pacientes com BR-DPI demonstram nódulos centrolobulares mal definidos, geralmente, pequenos e sobrepostos ao padrão de opacidade em vidro fosco. Além disso, as metades superiores do pulmão são predominantemente mais acometidas do que as inferiores (CHUNG & KANNE, 2010). Muitos pacientes podem apresentar-se com enfisema centrolobular nos lobos superiores do pulmão. Sabe-se também que o enfisema relacionado ao fumo pode estar presente em uma distribuição centrolobular ou parasseptal, mas esse padrão não é a regra (KANNE, 2010). A interpretação da TCAR pode ser mais complicada quando há achados de enfisema e BR-DPI nos lobos superiores e fibrose nas bases do pulmão, pela maior frequência de faveolamento na metade inferior dos pulmões. Nesses casos, a espirometria pode ser normal, no entanto a DLco e a troca gasosa estão severamente comprometidas (ELICKER *et al.*, 2008). Foi observado que a quantidade de macrófagos acumulados e a inflamação se correlacionam com a extensão dos nódulos centrolobulares; entretanto, a extensão das opacidades em vidro-fosco está associado com a quantidade de macrófagos no interior dos ductos alveolares e alvéolos. Em casos

de BR-DPI, os achados de TCAR podem simular pneumonia de hiperssensibilidade (HP) e DIP. Na PH os nódulos centrolobulares e áreas em vidro fosco são comuns; contudo, a história de exposição pode ser útil na distinção entre BR-DPI e HP (KANNE, 2010), pois o tabagismo é considerado um fator protetor para a PH (SBPT, 2012). Geralmente, os nódulos presentes na TCAR de pacientes com BR-DPI são habitualmente menores e menos definidos do que na PH (DEVAKONDA *et al.*, 2010). Ademais, as características tomográficas encontradas na BR-DPI podem também sobrepor-se àquelas ocorridas na DIP, dificultando o diagnóstico diferencial de BR-DPI da DIP, às vezes indistinguíveis (KANNE, 2010). Contudo, quando possível a diferenciação entre BR-DPI e DIP, esta ocorre geralmente na extensão da área da atenuação em vidro fosco, menos extensa na BR-DPI e mais mal definida comparada a DIP (DEVAKONDA *et al.*, 2010). Além disto, os nódulos centrolobulares são incomuns na DIP (ATS/ERS, 2002). Em pessoas fumantes, nódulos centrolobulares mal definidos também podem ser visualizados em estágio iniciais da HPCL, sem a presença de cistos (ELICKER *et al.*, 2008).

A BR-DPI tem como característica histológica distribuição bronquiolocêntrica desigual de macrófagos pigmentados, sendo estes macrófagos limitados aos bronquíolos respiratórios, ductos alveolares e alvéolos imediatamente adjacentes (VASSALO *et al.*, 2012). Assim, ao se analisar o exame histopatológico pode ser observado basicamente a presença desses macrófagos pigmentados e inflamação leve associada (CHRISTOPHER *et al.*, 2011) e ainda é possível observar uma discreta fibrose peribrônquica estendendo-se até as adjacências dos septos alveolares; bem como o enfisema centrolobular, achado comumente observado (KANNE, 2010; ATS/ERS, 2002). O lavado broncoalveolar é um dos procedimentos iniciais no diagnóstico das doenças pulmonares intersticiais, porém fornece apenas informações adicionais e não pode ser utilizado como base para diagnóstico definitivo. O padrão-ouro para confirmação do diagnóstico da DPI é a confirmação histológica; contudo, uma revisão sistemática afirma que em muitos estudos o número de biópsias relatadas foi baixo (DOMAGALA-KULAWIK, 2008). Possivelmente pela limitação funcional dos pacientes alguns autores consideram que o LBA, agregado a história pessoal e os achados em imagens (TCAR), permitem o diagnóstico da BR-DPI sem a necessidade de realizar biópsia através de toracoscopia (ELICKER *et al.*, 2008). A biópsia brônquica tem um rendimento limitado no diagnóstico de BR-DPI (SBPT, 2012). O diagnóstico definitivo da BR-DPI requer a biópsia pulmonar cirúrgica, mas, na prática clínica, um diagnóstico provisório pode ser

feito levando em consideração os achados clínicos e tomográficos associados a dados epidemiológicos, excluindo-se outras patologias que possam vir a simular a doença (SBPT, 2012; VASSALO, 2012). A cessação do tabagismo é imprescindível no processo de regressão em estágios precoce da doença (SBPT, 2002). Nas doenças leves, a interrupção do tabagismo pode resultar em melhora clínica e radiológica. Da mesma forma, a cessação do tabagismo pode induzir a normalização da histologia em pacientes com BR-DPI, porém as anormalidades patológicas nesses pacientes usualmente persistem (CHUNG & KANNE, 2010). O uso de corticoides deve ser tentado nos pacientes com sintomas ou disfunção relevantes, conforme as Diretrizes da SBPT de 2012, embora sua eficácia seja controversa (CHUNG & KANNE, 2010).

Pneumonite intersticial descamativa (PID)

A PID foi descrita originalmente como uma doença pulmonar difusa resultante da descamação de células epiteliais alveolares no espaço alveolar, mas posteriormente foi reconhecida como um processo de preenchimento dos alvéolos por acúmulo de macrófagos, associada ao tabagismo em, pelo menos, dois terços dos casos. Porém pode está observada em pessoas não fumantes, geralmente, no contexto de doenças autoimunes, de algumas infecções e exposição a drogas (VASSALO *et al.*, 2012). A PID afeta especialmente fumantes na quarta e quinta décadas de vida, com maior frequência em homens que mulheres numa proporção de 2:1 (ATS/ERS, 2002). Os sintomas têm início insidioso, com dispnéia com tosse seca durante semanas ou meses podendo evoluir para insuficiência respiratória, podendo ocorrer baqueteamento digital em aproximadamente metade dos pacientes (ATS/ERS, 2002; CHUNG & KANNE, 2010). Segundo as diretrizes da SBPT (2012), as alterações funcionais são mais relevantes na PID do que na BR-DPI. Com relação à função pulmonar, geralmente, os pacientes apresentam padrão de doença restritiva, com redução moderada da DLco (TRAVIS, 2008). Como na BR-DPI, a ausculta respiratória normalmente evidencia estertores crepitantes (CHUNG & KANNE, 2010).

A radiografia do tórax não é um método diagnóstico relevante para detectar PID (ATS/ERS, 2002). As características radiográficas da PID mostram opacidades reticulares ou nódulos com predomínio basal, porém alguns pacientes com PID ativa poderá apresentar um raio-x do tórax normal (CHUNG & KANNE, 2010). Na TCAR, a anormalidade típica é a opacidade em vidro fosco, predominando na metade inferior dos

pulmões, muitas vezes, com distribuição periférica (CHUNG & KANNE, 2010; VASSALO, 2012). O faveolamento é observado em menos de um terço dos casos e geralmente tem limitação periférica e em extensão (ATS/ERS, 2002). Normalmente esse faveolamento é raro e está associado com progressão da doença (CHUNG & KANNE, 2010). É sabido também que a distorção da arquitetura, bronquiectasias de tração e pequenos cistos podem estar presentes em áreas de opacidade em vidro fosco (KANNE, 2010).

A PID é caracterizada, histologicamente, por acúmulo de macrófagos nos espaços alveolares de forma difusa e proeminente. Além disso, existe espessamento leve a moderado de septos fibrosos e um processo inflamatório crônico escasso, bem como pode haver, comumente, algum grau de hiperplasia de pneumócitos tipo II (TRAVIS., 2008). Os macrófagos encontrados dentro do lúmen geralmente contêm pigmentos empoeirados acastanhados semelhantes àqueles observados na BR (ATS/ERS, 2002). Embora a BR-DPI e PID estejam associadas ao acúmulo de macrófagos pigmentados nos pulmões, a BR-DPI tem uma distribuição bronquiocêntrica dos achados, enquanto a PID se caracteriza pelo acometimento difuso dos ácinos. Outros achados adicionais podem ser úteis na diferenciação dessas duas condições, são eles: extensão de fibrose intersticial, a presença de folículos linfóides e infiltrados eosinofílicos, todos estes mais frequentes e extensos na PID (SBPT, 2012). O diagnóstico diferencial histológico do padrão PID inclui outras doenças pulmonares intersticiais pelo acúmulo de macrófagos intra-alveolar ou uma reação focal inespecífica denominada de “PID-like”, consequência esperada pela exposição à fumaça do cigarro (ATS/ERS, 2002). Essa reação pode ser observada em outras DPI, tais como PIU, PINE, BR, pneumonia eosinofílica e hemorragia crônica. Na PID, o LBA evidencia, além dos macrófagos com pigmentos, linfócitos ou neutrófilos elevados, associados ou não a eosinófilos. Recentemente, foi descrita uma série com marcada eosinofilia em material de LBA de pacientes com PID; dos 17 pacientes, 6 apresentavam > 25% de eosinófilos no LBA, e 2 apresentavam eosinofilia periférica (DOMAGALA-KULAWIK, 2008). O diagnóstico definitivo de PID, normalmente requer uma biópsia pulmonar cirúrgica, pela dificuldade de diagnóstico diferencial com a BR-DPI e da PINE por critérios clínicos, radiológicos e também através da broncoscopia (SBPT, 2012; VASSALO, 2012). A maioria dos pacientes com PID é fumante; portanto, a cessação do tabagismo é fator essencial para controle e erradicação dessa condição patológica. Quando existem casos de exposição ocupacional, da mesma maneira o paciente deve ser afastado da atividade profissional.

Com relação ao uso de corticoide, seu uso pode ser tentado, mas sua eficácia parece não ter significado no controle da condição. O uso de imunossupressores pode ser tentado, com resposta satisfatória em casos isolados (SBPT, 2012).

Histiocitose pulmonar de células de Langerhans (HPCL)

A HPCL é uma doença rara, de causa desconhecida, embora haja evidências que sugerem origem imunológica (OSBAND, 1987; RODRIGUES, 2011). A doença é caracterizada por infiltração de células de Langerhans em diversos órgãos, porém o simples achado dessas células não é considerado patognomônico (KOMP *et al.*, 1996). Quando essas células são limitadas aos pulmões utiliza-se o termo histiocitose pulmonar de células de Langerhans (CHUNG & KANNE, 2010), cujas células têm função imune acessória e suas características mais peculiares são os grânulos citoplasmáticos de Birbeck, observados à microscopia eletrônica; e a glicoproteína CD1a, um marcador de superfície identificados por imuno-histoquímicas (KOMP, 1996; REYNOLDS, 1998). CAMINATI *et al.*, em 2012, afirmaram que a HPCL foi relatada inicialmente com predomínio em homens, mas outros autores observaram, mais recentemente, não predileção por sexo, que pode ser explicada pelo aumento do hábito de fumar entre as mulheres (CHUNG & KANNE, 2010). A maioria dos adultos com HPCL é fumantes (SBPT, 2012); confirmado por outros estudos que sugerem mais de 90% dos pacientes com HPCL serem fumantes ou ex (TRAVIS, 1993; CAMINATI, 2012). A maior incidência é entre 20 a 40 anos de idade de acordo com o consenso de 2000 realizado pela ATS. A HPCL parece acometer homens e mulheres de maneira igual (VASSALO *et al.*, 2012). Habitualmente o paciente apresenta tosse seca, dispnéia e dor torácica, assim como sintomas estruturais (por exemplo, febre, perda de peso e mal-estar), porém os indivíduos podem ser assintomáticos (ATS, 2000; CAMINATI, 2012). A tosse e a dispnéia inespecífica inicialmente podem ser atribuídas ao hábito de fumar, retardando o diagnóstico (CHUNG & KANNE, 2009). O consenso de 2000 orienta ainda que o achado de pneumotórax pode ser encontrado em até um terço dos pacientes, podendo, ocasionalmente, ser a primeira manifestação clínica da doença. Além disso, até um terço dos pacientes é assintomático, com descoberta incidental na radiografia do tórax (SBPT, 2012). As medidas de DLco são mais sensíveis na detecção do comprometimento pulmonar do que as medidas de volumes pulmonares, que manifestam padrões normais, obstrutivos, restritivos ou mistos (CAMINATI *et al.*, 2012). Um estudo mostrou que o padrão obstrutivo das vias aéreas foi o envolvimento de função pulmonar

predominantemente observado no momento do diagnóstico e durante o acompanhamento (TAZI *et al.*, 2012). Além disso, tem sido descrito também a associação frequente entre HPCL e hipertensão pulmonar (SBPT, 2012). A hipertensão pulmonar é mais frequente em HPCL avançado do que em outras doenças pulmonares crônicas pelo envolvimento vascular pulmonar (CAMINATI, 2012; FARTOUKH, 2000). Tem sido descrito na literatura a associação entre câncer de pulmão e HPCL, bem como outras neoplasias extrapulmonares e linfomas de Hodgkin segundo recente revisão literatura (CAMINATI *et al.*, 2012). Ademais, o exame físico é, normalmente, indiferente, com exceção de casos relacionados a pneumotórax (CAMINATI *et al.*, 2012).

A radiografia do tórax geralmente é anormal e evidencia opacidades reticulonodulares mais proeminente em terços médios e superiores pulmonares (VASSALO *et al.*, 2012). No entanto, nos casos assintomáticos, as radiografias do tórax podem apresentar anormalidades por outras razões (CAMINATI *et al.*, 2012). Os achados da TCAR normalmente mostram alterações características que incluem nódulos e cistos em diferentes combinações com relativa preservação das bases pulmonares (CAMINATI *et al.*, 2012). RODRIGUES *et al.*, em 2011, analisaram a TCAR de oito pacientes e descreveram pequenas lesões císticas de paredes finas e nódulos, ambas de distribuição difusa, mas predominando em terços médio e superior do pulmões. Os autores perceberam a alta eficácia da TCAR para detecção de cistos e nódulos implicando com uma maior probabilidade de diagnóstico de HPCL, quando comparado com a radiografia do tórax. KIN *et al.*, em 2011, avaliaram 27 pacientes e constataram que os padrões de anormalidades mais frequentes observados na comparação das TCAR no início e fim do estudo foram: micronódulo, cistos com paredes espessas e cistos de paredes finas (bizarros), sendo que em 33% evoluíram com piora do quadro, enquanto 52% apresentaram melhora, mesmo naqueles pacientes com cistos bizarros e focos de inflamação ativos ao exame histopatológico, com a cessação do tabagismo, com ou sem uso de corticoide. A presença desses nódulos e cistos depende do estágio da doença. Além do mais, independente do estágio da doença, como relatado anteriormente, há preservação das bases pulmonares (ELICKER *et al.*, 2008). Cistos com ou sem cavitações são frequentes no início da doença, enquanto as alterações císticas predominam em estágio mais avançado (ELICKER, 2008; VASSALO, 2012). Dessa forma, no cenário clínico apropriado, a TCAR é altamente específica e suficiente para definição diagnóstica. O diagnóstico diferencial das doenças císticas é extenso,

principalmente, nos casos em que os pacientes apresentam apenas nódulos na TCAR, devendo, assim, ser distinguidas da linfangioleiomiomatose, outras doenças císticas e enfisema (SBPT, 2012).

Patologicamente, a HPCL se caracteriza pela presença de lesões granulomatosas destrutivas contendo as células de Langerhans, que apresentam aspecto nodular e se localizam, de preferência, junto aos bronquíolos terminais. O estudo histológico da HPCL precoce revela nódulos formados por células inflamatórias mistas centradas em pequenas vias aéreas formando um padrão bronquiocêntrico (VASSALO, 2012; TRAVIS, 1993). A broncoscopia ou biópsia cirúrgica é recomendada para a confirmação diagnóstica, porém nem sempre necessária. A cessação do tabagismo é imprescindível no manejo da HPCL, pois representa, muitas vezes, a estabilização dos sintomas e das anormalidades radiológicas (ABBOTT, 2004; VASSALO, 2012). No entanto, conforme a Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (2012), não há estudos randomizados a respeito do tratamento da HPCL. Atualmente, os pacientes com a doença grave podem se beneficiar com o uso da farmacoterapia sistêmica, principalmente a utilização de corticóides sistêmicos via oral, como prednisona, porém seus benefícios são limitados. Outras terapias também são utilizadas, incluindo drogas imunossupressores (clorodesoxiadenosina, ciclofosfamida, metotrexato e vinblastina) devido a falha da terapia com corticoides (VASSALO *et al.*, 2012). Além disso, deve ser incluído também, em casos de HPCL, o tratamento das complicações associadas e suas sequelas, como o pneumotórax, a hipertensão pulmonar e a insuficiência respiratória (FARTOUKH *et al.*, 2000).

Combinação de fibrose pulmonar e enfisema (CPFE)

Os pacientes com CPFE quase sempre são homens e geralmente encontram-se entre a 7^a – 8^a década de vida (CAMINATI *et al.*, 2012). Os principais sintomas são dispneia e tosse, com estertores creptantes e baqueteamento digital em 87% e 43% dos casos respectivamente (**VIDE TABELA I EM AXENOS**) (CAMINATI *et al.*, 2012). Funcionalmente, chama a atenção a relativa preservação dos volumes pulmonares, por conta dos efeitos opostos da fibrose e do enfisema, apesar da redução da DLco e hipoxemia que geralmente piora durante o exercício físico (SBPT, 2012). A CPFE é a causa mais de espirometria normal, com DLco significativamente reduzida em TFP

(KUROSHIMA *et al.*, 2010). Segundo as diretrizes da SBPT (2012) a relação entre VEF_1/CVF pode ter apresentação normal ou reduzida. Em um estudo de série que avaliou os achados clínicos e funcionais com enfisema em lobos superiores e FPI em inferiores em um grupo de onze pacientes, constatando uma diminuição da capacidade de difusão de moderada a grave em todos pacientes (variando de $27,7\% \pm 12,9\%$ do previsto). Além disso, nos testes de caminhada de seis minutos, seis de dez pacientes apresentaram dessaturação maior ou igual a 4%, assim como foi observado também preservação dos volumes pulmonares em aproximadamente 63% deles (SILVA *et al.*, 2008). Uma revisão atual mostra que a hipertensão pulmonar é bastante frequente na CPFE (50% a 90% dos casos) (CAMINATI *et al.*, 2012) e de acordo com as diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (2012) há elevada prevalência de hipertensão pulmonar em CPFE, sendo este um determinante crítico no prognóstico (VASSALO *et al.*, 2012). Além de hipertensão pulmonar, a ocorrência de carcinoma brônquico é bastante elevada nos casos de pacientes com a síndrome CPFE (SBPT, 2012). Um estudo mostrou que 12% dos pacientes com FPI morreram com carcinoma brônquico, enquanto que o grupo com CPFE teve uma taxa de mortalidade de 33% pela mesma causa ($p < 0,01$) (KURASHIMA *et al.*, 2010). Em um estudo de série que avaliou pacientes com carcinoma brônquico, 9% apresentaram enfisema e fibrose na TCAR (USUI *et al.*, 2011). Nesse contexto, outro estudo teve como objetivo avaliar a alta incidência de câncer de pulmão em FPI e os possíveis fatores de risco envolvidos, verificando de incidência cumulativa aumentava à medida que se prolongava (3,3%, 15,4% e 54,4% em 1, 5 e 10 anos, respectivamente). Foi observado também que a idade e a exposição são fatores de risco independentes associados com o desenvolvimento do câncer (OZAWA *et al.*, 2008). As diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (2012) sugerem o acompanhamento tomográfico para detecção precoce de carcinoma brônquico, pois no estagio I da doença há indícios de cirurgia curativa, a despeito dos riscos de complicações elevadas pela deterioração da função pulmonar.

O diagnóstico da síndrome de CPFE é estabelecido após a realização da TCAR, por vezes associadas a anatomia patológica. Na radiografia do tórax, o enfisema de lobos superiores e a fibrose de lobos inferiores podem não ser aparentes (COTTIN *et al.*, 2005). A TCAR do tórax é uma ferramenta fundamental para o reconhecimento da síndrome CPFE. Embora não exista um consenso estabelecido com relação aos critérios diagnósticos, a síndrome CPFE é atualmente definida pela presença de enfisema que

predomina nos lobos superiores e achados características de fibrose pulmonar principalmente nos lobos inferiores (JANKOWICH & ROUNDS, 2008). Os achados mais comumente encontrados em lobos inferiores são faveolamento, opacidade reticulares e bronquiectasias de tração, enquanto o enfisema centrolobular e parasseptal é observado nos lobos superiores conforme mostra as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (2012). Em uma série de pacientes com anormalidades intersticiais na TCAR, foi observado que a frequência de faveolamento em indivíduos do sexo masculino e tabagistas foi superior aos outros padrões (TSUSHIMA *et al.*, 2010). Outro estudo descreveu que o enfisema parasseptal foi mais comum na população com CPFE do que no grupo controle de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (33,3% VS 8,5%, respectivamente) (KURASHIMA *et al.*, 2010). Ocasionalmente, o aparecimento exclusivo de atenuação em vidro fosco, no cenário exposto implica em biópsia, pois o fumo tem relação direta com casos de CPFE, logo a atenuação em vidro fosco pode sugerir doença pulmonar intersticial associada, a exemplo da PID (JANKOWICH & ROUNDS, 2008).

Os aspectos anátomo-patológicos pulmonares, geralmente, são limitados nos casos de pacientes com CPFE; pois as alterações radiológicas características do enfisema e as alterações das trocas gasosas justificam o diagnóstico, sem a necessidade da biópsia pulmonar, raramente indicada (COTTIN & CORDIER, 2012). No entanto, alguns pacientes com a CPFE, submetidos à biópsia pulmonar para investigação do componente intersticial dessa condição, tiveram como padrão histológico mais associado o PIU. Esse padrão anátomo-patológico pode ocorrer primariamente no desenvolvimento da fibrose pulmonar idiopática, ou secundariamente em pacientes com doenças do tecido conjuntivo a outras condições (JANKOWICH & ROUNDS, 2012). Os resultados de recente meta-análise avaliando fatores de risco ambientais para FPI evidenciaram, que o tabagismo é um relevante fator de risco para o desenvolvimento de FPI (TASKAR *et al.*, 2006). Entretanto, uma variedade de padrões patológico de DPI tem sido relatada em pacientes com CPFE, principalmente nas DPIs mais frequentes, como o PIU e PINE, PID (com extensa fibrose) e BR-DPI (CAMINATI *et al.*, 2012). Não existem estudos com tratamento específico para a síndrome CPFE, de acordo com as diretrizes da SBPT (2012). A cessação do hábito de fumar deve ser incentivada e a terapia imunossupressora associada à cessação do tabagismo pode ser indicada em pacientes selecionados com evidências de atividade inflamatória (infiltrado em vidro

fosco). O transplante de pulmão deve ser considerado para pacientes com essa síndrome, pela alta mortalidade associada a essa desordem (JANKOWICH & ROUNDS, 2012).

9. CONCLUSÕES

1. As principais doenças pulmonares relacionadas ao tabagismo foram a BR-DPI, PID, HPCL e CPFE. As principais características clínicas foram descritas na literatura, com: início insidioso e sintomas inespecíficos de tosse e dispnéia. No entanto, o envolvimento sistêmico possivelmente pode estar presente na HPCL e mais raramente na PID, na BR-DPI e na CPFE. Ao exame físico, podem encontrados sinais como estertores creptantes respiratórios e baqueteamento digital principalmente na BR-DPI, PID e CPFE, contudo estão usualmente ausentes na HPCL. O padrão dos TFPs para a PID é caracterizado por padrão restritivo, podendo haver redução da DL_{co} ; na BR-DPI podem ocorrer padrões espirométricos mistos ou estar normal; na HPCL a função pulmonar pode apresentar padrão obstrutivo ou restritivo; enquanto na CPFE os volumes pulmonares são subnormais. Os achados tomográficos da BR-DPI incluem nódulos centrolobulares mal definidos e sobrepostos as opacidades em vidro fosco, geralmente em lobos superiores. Na PID a anormalidade típica é a opacidade em vidro fosco predominantemente na metade inferior pulmonar e distribuída difusamente. Os dados mais característicos da HPCL na TCAR é a combinação de nódulos e cistos predominando nos lobos superiores e médios; poupando bases pulmonares. Embora não exista um consenso estabelecido com relação aos critérios diagnósticos, a síndrome CPFE é geralmente diagnosticada com enfisema (predominando nos lobos superiores), associadas a características de fibrose pulmonar (principalmente nos lobos inferiores). Os achados mais comuns são: o enfisema parasseptal e centrolobular em lobos superiores e opacidades intersticiais difusas nos lobos inferiores. O aspecto histopatológico da BR-DPI é caracterizado basicamente pela presença de macrófagos e inflamação discreta; enquanto na PID histologicamente há acúmulo de macrófagos nos espaços alveolares de forma difusa e proeminente, podendo existir espessamento leve a moderado dos septos fibrosos e de inflamação crônica escassa. Os achados anátomo-patológicos da HPCL se caracterizam por lesões granulomatosas e podem ser verificadas as células de Langerhans, que apresentam aspecto nodular e se localizam, preferencialmente, junto aos bronquíolos terminais. O estudo histológico da HPCL precoce revela nódulos formados por células inflamatórias mistas, centradas nas pequenas vias aéreas compondo um padrão bronquiocêntrico, que geralmente formam lesões de aspecto estrelado. Na

síndrome de CPFE, o padrão histológico mais comumente descrito na literatura foi PIU.

2. As diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia agruparam as DPIs pelos critérios estabelecidos: clínicos, radiológicos e histológicos, facilitando a comunicação entre os profissionais e a realização de registros epidemiológicos e ensaios clínicos e aperfeiçoando a abordagem dos pacientes. Nessa classificação as doenças relacionadas ao tabagismo foram agrupadas e incluídas em uma categoria à parte denominada de doenças tabaco-relacionadas, que também incluiu a fibrose associada ao enfisema.

A Sociedade Torácica Americana (*American Thoracic Society*) e a Sociedade Europeia Respiratória (*European Respiratory Society*), em 2002, descrevem as DPIs como um grupo heterogêneo de entidades de etiologia conhecida ou não conhecidas, caracterizadas por dispnéia, anormalidades difusas do parênquima pulmonar, função pulmonar comprometida e alteração de troca gasosa prejudicada. Nesta classificação a BR-DPI e a PID estão agrupadas no conjunto das pneumonias intersticiais idiopáticas; enquanto que a HPCL está situada no grupo das DPIs de causa desconhecida, embora seja uma entidade específica e definida por achados anatomopatológicos.

3. As anormalidades que fazem parte do grupo das DPIs relacionadas ao fumo acontecem praticamente em tabagistas em especial a BR-DPI que ocorre na maioria dos fumantes ou ex-fumantes. A CPFE também ocorre exclusivamente em fumantes com alta carga tabágica. Os pacientes com PID e a HPCL, na maioria das vezes, são fumantes, embora haja casos exposição ocupacional associado à PID, como descrito na literatura. A maioria dos pacientes com BR-DPI, PID e HPCL geralmente é composto por adultos jovens, em idade reprodutiva. As duas primeiras entidades acometem indivíduos entre a 3^a-5^a, na proporção de homens para mulheres de aproximadamente 2:1 para a PID, mas leve predomínio masculino para a BR-DPI; enquanto os pacientes com HPCL estão entre 3^a e 4^a década, que parece acometer indivíduos de ambos sexos sem predomínio. Embora relativamente incomuns, as doenças intersticiais pulmonares são consideradas um problema de saúde de relevância significativa, pois, normalmente, afetam adultos jovens em idade produtiva da vida. Nesse contexto,

descreve-se uma tendência a aumento das taxas de prevalência do tabagismo no mundo, excepcionalmente em países em desenvolvimento, o que provavelmente pode piorar o problema das doenças relacionadas ao fumo. Assim, o processo diagnóstico desse grupo de doenças requer uma abordagem integrada entre a clínica, radiologia e anatomopatologia.

10. SUMMARY

Smoking has been associated with a variety of systemic effects in the human organism particularly in the lung. It's been considered the main cause of lung cancer and the main risk factor for developing chronic obstructive pulmonary disease. The cause-effect relationship amongst cigarette smoke and lung diseases has been recently described and greatly studied. Objective: to describe the main interstitial lung diseases related to smoking, and to analyze the importance of approaching clinical-radiological-pathological exercising in the differential diagnosis of these diseases. Methods: The authors conducted a documentary, descriptive literature review, in MEDLINE, SCOPUS and SciELO. Keywords were used in Portuguese and their corresponding English / Spanish words. Inclusion criteria were publications of recent five years and those that had as theme interstitial lung diseases related to smoking. Exclusion criteria: publications that had no addressed the topic of study; case report; studies that didn't report clinical, epidemiological, radiological and pathological findings, and studies with no direct relation with interstitial lung diseases. Results: The main interstitial lung diseases associated with smoking were respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease, desquamative interstitial pneumonitis, pulmonary Langerhans cell histiocytosis and combination of fibrosis with emphysema increasingly, the latter increasingly described as a distinct entity in smokers. Conclusion: interstitial lung disease related to smoking are underdiagnosed and mainly affect young adults of productive age. The diagnosis of these diseases requires an integrated approach among the clinical, radiological and anatomical pathology.

keywords: 1. Etiology, 2. Smoking, 3. Interstitial lung disease, 4. bronchiolitis obliterans, 5. histiocytosis, langerhans cell, 6. Pulmonary Fibrosis, 7. diagnosis

11. ANEXOS

TABELA I: Características clínicas da pneumonia intersticial descamativa (PID) bronquiolite respiratória associada à doença pulmonar intersticial (BR-DPI) e histiocitose pulmonar de células de Langerhans em comparação com combinação de fibrose e enfisema pulmonar (CPFE).

	DIP	RB-DPI	HPCL	CPFE
Fumantes	90%	100%	>90%	100% (Fumantes pesados)
Idade (década)	3 ^a -5 ^a	3 ^a -5 ^a	3 ^a e 4 ^a	6 ^a – 7 ^a
Sexo M:F	Aproximadamente 2:1	Ligeira predominância masculina	1:1	Quase todos sexo masculino
Início	Insidioso	Insidioso	Insidioso	Insidioso
Sintomas presentes	Dispneia, tosse	Dispneia, tosse	Dispneia, tosse	Dispneia, tosse
Envolvimento sistêmico	Possivelmente, raro	Não	Possivelmente	Não
Creptações	60%	~ 50%	Usualmente ausente	87% basal
Baqueteamnto	Aproximadamente 50%	Raro	Excepcionalmente	43%
Radiografia do tórax	Intersticial, vidro-fosco irregular	Intersticial ou normal	Intersticial/cístico ou nodular, poupando bases	Intersticial, faveolamento com predomínio basal
Função pulmonar	Restritivo; dedução de DLco	Padrões mistos ou normal	Obstrutivo ou restritivos; redução DLco(em especial nos paciente com envolvimento vascular)	Volumes pulmonares sub-normais
Hipertensão Pulmonar	Raro	Não	Possivelmente	47% ao diagnóstico; entre 50% e 90%
Dessaturação no teste de caminhada de 6 minutos	possivelmente	Não	Raro	Frequentemente
Melhora espontânea	Ocasionalmente	Possivelmente	Possivelmente	Não

Tratamento	Cessação do tabagismo, esteroides	Cessação do tabagismo	Cessação do tabagismo, esteroides?	Cessação do tabagismo
Resposta a esteroides	Bom	Bom	Razoável	Não
Prognóstico	Bom	Bom	Bom	Pobre (sobrevida em 5 anos � de 55%)
Recuperação completa possível	Sim	Sim	Sim	Não
Correlação com câncer de pulmão	Raro	Não	Frequente	Frequente (perto de 50%)

Fonte: Caminati A, Cavazza A, Sverzellati N, Harari S. An integrated approach in the diagnosis of smoking-related interstitial disease. *Eur Resp Rev.* v.21,n.125, p.207-17, June 2012.

12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Thoracic Society/European Respiratory Society. 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. *Am J Respir Crit Care Med* 2002. 165:277–304, June 2001.
2. Attili AK, Kazerooni EA, Gross BH, Flaherty KR, Myers JL, Martinez FJ. Smoking-related Interstitial Lung Disease: Radiologic-Clinical-Pathologic Correlation. *RadioGraphics*. 28:1383–1398, September-October 2008.
3. Balbi B, Cottin V, Singh S, De Wever W, Herth FJ, Robalo Cordeiro C. Smoking-related lung diseases: a clinical perspective. *Eur Respir J*. 35(2):231-3, Feb 2010.
4. Baldi BG, Pereira CAC, Rubin AS, Santana ANC, Costa AN, Carvalho CCR, Algranti E, Capitani EM, Bethlem EP, Coletta ENAM, Arakaki JSO, Martinez JAB, Carvalho JF, Steidle LJM, Rocha MJJ, Lima MS, Soares MR, Caramori ML, Aidé MA, Ferreira RG, Kairalla RA, Oliveira RKF, Jezler S, Rodrigues SCS, Pimenta SP. Destaques das Diretrizes de Doenças Pulmonares Intersticiais da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *J Bras Pneumol*. 38(3):282-291, Junho 2012.
5. Bartecchi CE, Mackenzie TD, Schrier RW. The human costs of tobacco use. *N Engl J Med*. 330:907-980, March 1994.
6. Caminati A, Cavazza A, Sverzellati N, Harari S. An integrated approach in the diagnosis of smoking-related interstitial disease. *Eur Resp Rev*. v.21,n.125, p.207-17, June 2012.

7. Caminati A., Harari S. Smoking-related Interstitial Pneumonias and Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis. *Proc Am Thorac Soc.* Vol 3. p 299–306, Feb 2006.
8. Cavazza A, Rossi G, Carbonelli C, Spaggiari L, Paci M, Roggeri A. The role of histology in idiopathic pulmonary fibrosis: an update. *Respir Med.* 104 Suppl 1:S11-22, Jul 2010.
9. Chung JH, Kanne JP. Smoking-Related Interstitial Lung Diseases. *Semin Roentgenol.* 45(1):29-35, Jan 2010 .
10. Cottin V, Cordier JF. The syndrome of combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Chest.* 136(1):1-2, Jul 2009.
11. Cottin V, Nunes H, Brillet PY, Delaval P, Devouassoux G, Tillie-Leblond I, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J.* 26(4):586-93, Oct 2005.
12. Cottin V, Nunes H, Mouthon L, Gamondes D, Lazor R, Hachulla E, Revel D, Valeyre D, Cordier JF; Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires. Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome in connective tissue disease. *Arthritis Rheum.* 63(1):295-304, Jan 2011.
13. Devakonda A, Raouf S, Sung A, Travis WD, Naidich D. Bronchiolar disorders: a clinical-radiological diagnostic algorithm. *Chest.* 137(4):938-51, Apr 2010.
14. Domagała- Kulawik J. BAL in the Diagnosis of Smoking-Related Interstitial Lung Diseases: Review of Literature and Analysis of Our Experience. *Diagnostic. Cytopathology.* v.36, n.12, p.909-15, Dec 2008.
15. Elicker B, Pereira CAC, Webb R, Leslie KO. Padrões tomográficos das doenças intersticiais pulmonares difusas com correlação clínica e patológica. *J Bras Pneumol.* 34(9):715-744, Março 2008.

16. Galvin JR, Frazier AA, Franks TJ. Collaborative Radiologic and Histopathologic Assessment of Fibrotic Lung Disease. *Radiology*: v.255(3)p. 255-63, Jun 2010.
17. Jankowich MD, Polsky M, Klein M, Rounds S. Heterogeneity in combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Respiration*.75(4):411-17, May 2008.
18. Kanne JP. Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Semin Roentgenol*. 45(1):8-21, Jan 2010.
19. Kim HJ, Lee KS, Johkoh T, Tomiyama N, Lee HU, Han J, Kim TS. Pulmonary langerhans cell histiocytosis in adults: high-resolution CT—pathology comparisons and evolutionary changes at CT. *Eur Radiol*. 21:1406–15, Jul 2011.
20. Kurashima K, Takayanagi N, Tsuchiya N, Kanauchi T, Ueda M, Hoshi T, Miyahara Y, Sugita Y. The effect of emphysema on lung function and survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology*. 15(5):843-8, Jul 2010.
21. Medina R, Domingo ML, Calvillo P, Martinez M, Vilar J. Enfermedades intersticiales relacionadas con el tabaco: hallazgos en TC de alta resolución. *Radiología*. 50: 317-22, Jul-Aug 2008 .
22. Oliveira CC, Fabro AT, Ribeiro SM, Defaveri J, Capelozzi VL, Queluz THT, Yoo HHB. Avaliação da utilização de biópsia transbrônquica em acientes com suspeita clínica de doença pulmonar intersticial. *J Bras Pneumol*. 37(2):168-75, Fev 2011.
23. Ozawa Y, Suda T, Naito T, Enomoto N, Hashimoto D, Fujisawa T, Nakamura Y, Inui N, Nakamura H, Chida K. Cumulative incidence of and predictive factors for lung cancer in IPF. *Respirology*. 14(5):723-8, Jul 2009.
24. Rodrigues RS, Capone D, Neto ALF. Achados da tomografia computadorizada de alta resolução na histiocitose de células de Langerhans pulmonar. *Radiol Bras*. 44(4):225–32, Jul/Ago 2011.

25. Saldías FP, Díaz OD, González SB, Osses RA. Evaluación clínico-radiológica y clasificación de la bronquiolitis del adulto. *Rev Med Chile*. 139: 1218-28, Mayo 2011.
26. Silva DR, Gazzana MB, Barreto SSM, Knorst MM. Fibrose pulmonar idiopática simultânea a enfisema em pacientes tabagistas. *J Bras Pneumol*. 34(10):779-786, Fev 2008.
27. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes de Doenças Pulmonares Intersticiais. *J Bras Pneumol*. 38(2): S1-S133, Junho 2012.
28. Travis WD. Interstitial lung disease. *Diagnostic Histopathology* 14 (10), pp. 499-508, 2008.
29. Tsushima K, Sone S, Yoshikawa S, Yokoyama T, Suzuki T, Kubo K. The radiological patterns of interstitial change at an early phase: over a 4-year follow-up. *Respir Med*. 104(11):1712-21, Nov 2010.
30. Usui K, Tanai C, Tanaka Y, Noda H, Ishihara T. The prevalence of pulmonary fibrosis combined with emphysema in patients with lung cancer. *Respirology*. 16(2):326-31, Feb 2011.
31. Vassallo R, Ryu JH. Smoking-related interstitial lung diseases. *Clin Chest Med*. 33(1), 165-78, Mar 2012.
32. Walker CM, Chung JH, Wall C, Pipavath SN, Chapman T, MD, Reddy PG, Stern JE, Godwin JD, MD, Weinberger E. Interactive High-resolution Computed Tomography Digital Atlas of Interstitial Lung Disease. *Acad Radiol*. 18:1453-60, Nov 2011.
33. Washko GR, Gary MMSc, Hunninghake M, et al. Lung Volumes and Emphysema in Smokers with Interstitial Lung Abnormalities. *N Engl J Med*. 364:897-906, Mar 2011.

34. World Health. Guidelines for controlling and monitoring the tobacco epidemic. Geneva: *World Health Organization*; 1998.
35. Osband ME. Histiocytosis X. Langerhans' cell histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1:737–51, Dec 1987.
36. Komp DM. Langerhans cell (eosinophilic) granulomatosis. In: Cecil RL, Plum F, Bennett JC, editors. *Cecil textbook of medicine*. 20th ed. Philadelphia, PA: Saunders; p. 955–6, 1996.
37. Travis WD, Borok Z, Roum JH, et al. Pulmonary Langerhans cell granulomatosis (histiocytosis X): a clinicopathologic study of 48 cases. *Am J Surg Pathol.* 17: 971–86, Oct 1993.
38. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am J Respir Crit Care Med.* 161(2 Pt 1):646-64, Feb 2000.
39. Tazi A, Marc K, Dominique S, et al. Serial CT and lung function testing in pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Eur Respir J.* 40(4):905-12, oct 2012.
40. Fartoukh M, Humbert M, Capron F, et al. Severe pulmonary hypertension in histiocytosis X. *Am J Respir Crit Care Med.* 161: 216–23, Jan 2000.
41. Abbott GF, Rosado-de-Christenson ML, Franks TJ, et al. From the archives of the AFIP: pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Radiographics.* 24(3):821–41, May-Jun 2004.
42. Cottin V, Nunes H, Brillet PY, Delaval P, Devouassoux G, Tillie-Leblond I, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J.* 26(4):586-93, oct 2005.
43. Jankowich MD, Rounds SI. Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome: a review. *Chest.* 141(1):222-31, Jan 2012.

44. Kurashima K, Takayanagi N, Tsuchiya N, Kanauchi T, Ueda M, Hoshi T, Miyahara Y, Sugita Y. The effect of emphysema on lung function and survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology*. 15(5):843-8, Jul 2010.
45. Cottin V, Cordier L. The Syndrome of Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema. *Chest*. 136(1):1-2, Jul 2009.
46. Taskar VS, Coultas DB: Is idiopathic pulmonary fibrosis an environmental disease? *Proc Am Thorac Soc*. 3: 293–8, Jun 2006.
47. Niewoehner DE, Kleinerman J, Rice DB. Pathologic changes in the peripheral airways of young cigarette smokers. *N Engl J Med*. 1974;291:755-8.
48. Myers JL, Veal CF Jr, Shin MS, Katzenstein AL. Respiratory bronchiolitis causing interstitial lung disease. A clinicopathologic study of six cases. *Am Rev Resp Dis*. 135:880-4, Apr 1987.
49. Craig PJ, Wells AU, Doffman S, et al. Desquamative interstitial pneumonia, respiratory bronchiolitis and their relationship to smoking. *Histopathology*. 45: 275–282, Sep 2004.
50. Vassallo R, Ryu JH. Tobacco smoke-related diffuse lung diseases. *Semin Respir Crit Care Med*. 29(6):643-50, Dec 2008. PMID:19221962. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0028-110127>.
51. Katzenstein AL, 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*. 41(3):316-25, 2010. PMID:20004953. <http://dx.doi.org/10.1016/j.humpath.2009.09.003>.