

Lina Carvalho¹

Tabaco e morfologia: Doenças pulmonares

Tobacco and morphology: Pulmonary diseases

Recebido para publicação/received for publication: 06.11.18

Aceite para publicação/accepted for publication: 06.12.20

Resumo

O tabaco está implicado na carcinogénese multiorgânica, com identificação de mais de cinquenta substâncias carcinogénicas que induzem mutações, alterando o ciclo celular, a resposta auto-imune e a regulação endócrina. É um dos nove factores identificados responsáveis por um terço de mortes por neoplasias malignas juntamente com erros dietéticos, obesidade, sedentarismo, consumo de álcool, promiscuidade sexual, toxicod dependência e poluição ambiental geral e limitada. Está implicado nas doenças cardiovasculares que representam a primeira causa de morte nos países civilizados e, no aparelho respiratório, é o factor principal para o desenvolvimento de DPOC (doença pulmonar obstrutiva crónica), RB-ILD (bronquiolite respiratória e doença pulmonar intersticial), DIP (pneumonia intersticial descamativa), bronquiolite e fibrose intersticial bronquiolocêntrica, histiocitose de células de Langerhans, pneumonia eosinofílica, sarcoidose, metaplasia epidermóide do epitélio respiratório e carcinoma bronco-pulmonar. O estado inflamatório crónico sistémico induzido pelo tabaco constitui a base de desenvolvimento de alterações genéticas também dependentes dos contaminantes do tabaco.

Rev Port Pneumol 2007; XIII (3): 383-389

Palavras-chave: Tabaco, morfologia pulmonar.

Abstract

Tobacco is implicated in multisystemic carcinogenesis through more than fifty identified carcinogenic metabolites that produce mutations responsible for alterations in cell cycle, immune response and endocrine regulation. Is one of nine risk factors identified in one third of cancer deaths together with obesity, sedentary, alcohol consumption, sexual promiscuity, drug addiction, and open and closed air contamination. Answering for cardiovascular diseases as the first cause of death in civilized world, tobacco is also pointed as the major factor implicated in the development of COPD (chronic obstructive pulmonary disease), RB-ILD (respiratory bronchiolitis and interstitial lung disease), DIP (desquamative interstitial pneumonia), bronchiolitis and bronchiolocentric interstitial fibrosis, Langerhans cells histiocytosis, eosinophilic pneumonia, sarcoidosis, epidermoid metaplasia in respiratory epithelium and lung cancer. The chronic tobacco induced inflammatory state is the basis for the acquisition of genetic alterations dependent on the tobacco contaminants.

Rev Port Pneumol 2007; XIII (3): 383-389

Key-words: Tobacco, lung morphology.

¹ Professora de Anatomia Patológica. Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

A diminuição individual do uso do tabaco reduz o risco de incidência do carcinoma bronco-pulmonar para 50%

Introdução

Em nove factores de risco que causam mais de um terço das mortes por cancro, o tabaco é ponderado, juntamente com obesidade e excesso de peso, alimentação pobre em frutas e vegetais, escasso exercício físico, consumo de álcool, sexo sem segurança, poluição urbana, combustão de carvão em espaços fechados e contaminação involuntária através de injectáveis¹.

Desde os anos 50 que o tabaco é mais consumido e implicado no aumento da incidência das doenças cardiovasculares e malignas, independentemente do tipo de tabaco consumido². A diminuição individual do uso do tabaco reduz o risco de incidência do carcinoma bronco-pulmonar para 50%³ e, havendo ou não riscos diferentes em ambos os géneros, correm maior risco africanos americanos e havaianos nativos em relação a brancos, japoneses americanos e latinos⁴.

As pneumonias intersticiais idiopáticas (IIP) permitem entender e prever as formas de resposta do parênquima pulmonar e epitélio bronquiolar aos mais variados estímulos que podem ser identificados ou não. Isto é, embora com a designação de idiopáticas, as pneumonias intersticiais e as bronquiolites estimulam a necessidade de reconhecer uma causa para abordagem terapêutica e aconselhamento clínico, observando-se aqueles padrões em doenças pulmonares provocadas pelo tabaco^{5,6}.

Doenças pulmonares provocadas pelo tabaco

O tabaco está assim implicado nas doenças pulmonares tumorais e não infecciosas e, neste último grupo, induz outros padrões patológicos, para além dos que são observados nas IIP, consistindo nas seguintes doenças:

- DPOC: enfisema, bronquite crónica e asma
- Bronquiolite respiratória e bronquiolite respiratória com doença pulmonar intersticial e pneumonia intersticial descamativa: RB / RB-ILD / DIP
- Bronquiolite aguda e crónica com fibrose intersticial bronquiocêntrica
- Histiocitose de células de Langerhans
- Pneumonia eosinofílica
- Sarcoidose
- Metaplasia epidermóide e carcinoma epidermóide
- Carcinoma de células pequenas
- Adenocarcinoma

Enfisema – Corresponde à destruição das paredes alveolares que conduz a alargamento permanente dos espaços aéreos respiratórios distais. Uma causa *major* é o tabaco, que condiciona oxidação crónica e, como resposta, há acumulação de macrófagos no interstício septo-alveolar, onde desencadeiam a destruição enfisematosa. Os macrófagos aderem ao colagénio IV (reticulina) modificado pelo tabaco e libertam produtos oxidativos e MCP-1 (proteína macrofágica), perpetuando-se a destruição septal⁷. A actividade elastolítica dos macrófagos está aumentada nos fumadores e, de forma equivalente, nos inaladores de fumo das lareiras, e a actividade das metaloproteínases também é equivalente nos dois grupos⁸. Também em consequência do tabaco, verifica-se que os fibroblastos têm índice proliferativo menor⁹.

Bronquite crónica – A inflamação sistémica crónica provocada pelo consumo de tabaco participa na patogénese da bronquite crónica, assim como nas doenças cardiovasculares¹⁰.

Asma – O tabaco é responsável pela expressão clínica da asma, condicionando a

sintomatologia¹¹. No entanto, parece definido que filhos de pai ou de mãe fumadores têm menor incidência de rinoconjuntivites, asma alérgica, eczema atópico e alergias alimentares¹².

RB / RB – ILD / DIP e bronquiolites e histiocitose de células de Langerhans – A implicação do tabaco nestes padrões pulmonares foi reconhecida em 1974 por Niewoehner e traduzem formas distintas de defesa pulmonar, cuja patogénese ainda não está esclarecida e cuja evolução e prognóstico também dependem da persistência do tabaco e de outros agentes ambientais¹³.

Pneumonia eosinofílica – Acontece em consequência do uso do tabaco, como forma aguda ou crónica e até após a cessação tabágica^{14,15}.

Sarcoidose – A ideia da protecção pulmonar do tabaco contra a sarcoidose era falsa e estes doentes sofrem de forma exponencial a perda da função pulmonar devido ao somatório das alterações microanatômicas causadas pelos mecanismos de acção do tabaco¹⁶.

Metaplasia epidermóide e carcinoma epidermóide – Embora a associação indiscutível com o tabaco seja reconhecida, ainda não estão esclarecidos os mecanismos que se traduzem pelas alterações epiteliais. O tabaco provoca inflamação das vias aéreas e inflamação persistente, que pode ser avaliada pelos níveis serológicos da proteína C reactiva, induz libertação de radicais livres que actuam juntamente com os radicais livres do tabaco e a instalação da metaplasia epidermóide acompanha estes fenómenos¹⁷. Entretanto, foi reconhecida a reversibilidade de displasias graves sobre metaplasias epidermóides em fumadores, parecendo indicar que a evolução para carcinoma epidermóide está

dependente de uma ou várias alterações genéticas que não ocorrem em todas as lesões entendidas como pré-neoplásicas, abordadas na discussão dos mecanismos de acção do tabaco¹⁸. A metaplasia epidermóide pode ser contrariada pela redução das alterações inflamatórias através de um antioxidante catalítico sintético – AEOL10150 – utilizado em experiências com ratos e pelos inibidores de prostaglandinas (PGE2) e da cicloxigenase (COX2)¹⁹.

Carcinoma de células pequenas – Como para o carcinoma epidermóide, a associação com o tabaco está também relacionada com nitrosaminas. A nitrosamina do tabaco NNK (4-(metilnitrosamino)-1-(3-piridil)-1-butanona) perturba o citocromo P450 e actua através dos seus metabolitos que alteram o ADN celular²⁰. Aumenta a acção da cinase P13K, induzindo sobrevida celular prolongada e, assim, o bloqueio desta cinase pode suspender a carcinogénese²¹.

Adenocarcinoma – A associação ao tabaco é 5 a 6 vezes inferior quando comparada com os tipos histológicos anteriores²². Contraditórios são estudos que referem a expressão elevada de EGFR e índice proliferativo elevado (Ki67) em adenocarcinomas de fumadores quando comparados com os adenocarcinomas de não fumadores, havendo nestes imunomarcagem distinta para pAKT e p27²³.

Outras doenças provocadas pelo tabaco

Os quadros principais apontados integram-se na acção sistémica do tabaco:

- **Doenças cardiovasculares:** Aterosclerose, doença coronária, enfarte cerebral,

enfarte mesentérico, isquemia crónica dos membros inferiores, impotência e infertilidade.

- **Arteriosclerose** obliterante (nas extremidades).
- **Carcinomas** da cabeça e pescoço (faringe, laringe, boca); esófago (adenocarcinoma), estômago, pâncreas e colo-rectal; bexiga e rim; colo do útero e algumas formas de leucemia.
- **Doenças gastrintestinais:** esofagite, gastrite e úlcera gástrica.
- **Alterações do sistema imunitário.**

Mecanismos de acção do tabaco

Os cigarros são na sua maioria feitos a partir da planta *Nicotiana tabacum*, onde mais de 2000 compostos foram identificados, dos quais 55 têm carcinogenicidade demonstrada. Do fumo do tabaco podem ser isolados 4000 produtos carcinogénicos: nitrosaminas, hidrocarbonetos policíclicos aromáticos, polónio radioactivo, componentes fenólicos e benzeno. Radicais livres azotados e oxigenados estão implicados na incidência e agravamento da aterosclerose e da DPOC²⁴.

A nicotina perfaz 0,05 a 4% do peso das folhas do tabaco e é responsável pela habituação tabágica; é absorvida em segundos para a corrente sanguínea, sendo distribuída pela circulação geral e em seguida metabolizada sob a forma de cotinina (\pm 80%). Exerce um efeito aditivo através da activação do sistema mesolímbico dopaminérgico cerebral. A dependência da nicotina mostra variabilidades individuais devido aos polimorfismos genéticos que influenciam a libertação de dopamina. A nicotina é um agente angiogénico, normalmente activo na angiogénese fisiológica, actuando através de receptores nicotínicos e colinérgicos das células endoteliais²⁵.

De todas as partículas inaladas, 80% são depositadas na traqueia e nos brônquios. Depois de exaladas, grandes e pequenas partículas são inaladas por fumadores passivos, e as últimas deslocam-se até ao parênquima pulmonar alveolar. Entende-se assim a localização brônquica dos carcinomas nos fumadores: carcinoma epidermóide e carcinoma de células pequenas, enquanto o adenocarcinoma se observa no parênquima pulmonar de fumadores passivos. Há diferenças individuais na activação metabólica e catabolismo dos agentes carcinogénicos do tabaco, condicionando a susceptibilidade do desenvolvimento do carcinoma²⁶.

No ciclo celular, há resistência às alterações provocadas pelos contaminantes do tabaco enquanto as células conseguem resistir, através de excreção, reparação do ADN e apoptose. Quando esta última falha, há a ocorrência de mutações e outras alterações nos genes RAS, MYC, p53, p16, RB, FHIT e outros genes reconhecidos na evolução do carcinoma do pulmão²⁷.

Os agentes carcinogénicos potentes do tabaco: hidrocarbonetos aromáticos policíclicos e nitrosaminas específicas do tabaco, conduzem um espectro mutacional do gene P53 e, assim, a capacidade diminuída de reparação do ADN, instalando-se o risco para desenvolvimento do carcinoma²⁸.

As acções metabólicas do tabaco sobre o organismo traduzem-se por mutações, alterações da regulação do ciclo celular, perturbações do sistema imunitário e alterações do sistema endócrino e, na globalidade dos tumores malignos, 15% são atribuídos ao tabaco²⁹.

O risco do carcinoma broncopulmonar está aumentado na síndrome de Li-Fraumeni, onde ocorre uma mutação germinativa no gene supressor P53. Apesar da existência

interindividual de uma grande variabilidade de polimorfismos genéticos que apontam para a protecção celular contra os efeitos dos tóxicos do tabaco, outros são de alto risco, como é o caso do alelo HRAS (Harvey-ras), que aumenta 50 vezes o risco da carcinogénese pulmonar²².

As células neuroendócrinas pulmonares funcionam como quimiorreceptores sensíveis à hipóxia e libertam aminas biogénicas para a adaptação pulmonar neonatal. As doenças pediátricas seguintes estão associadas ao tabaco e apresentam hiperplasia de células neuroendócrinas: displasia bronco-pulmonar, fibrose quística, SIDS e asma. As células neuroendócrinas têm receptores neuronais nicotínicos para a acetilcolina que permitem a acção autócrina da serotonina e da bombesina, estando este metabolismo também presente nas células dos carcinomas de células pequenas. Aquele metabolismo permite influxo celular de cálcio e activação da cinase proteica serina-treonina, que por sua vez conduz ao aumento da expressão intracelular e extracelular de cinases que estimulam a síntese de ADN. Estes mecanismos são prevalentes nos carcinomas de células pequenas e nas células neuroendócrinas de filhos de mães fumadoras. Estes mecanismos não se verificam nos carcinóides. Entende-se a necessidade da frequência de consultas de desabitação para a sobrevivência do fumador e para protecção dos fumadores passivos, nomeadamente cuidando que não haja transmissão ao feto³⁰.

Mulheres fumadoras envelhecem mais depressa e a contracepção hormonal aumenta o risco de trombose e o risco de parto prematuro ou abortamento e, posteriormente, há passagem dos tóxicos do tabaco pelo leite materno. A gravidade das doenças de ori-

gem tabágica é mais grave se a iniciação acontece antes dos 15 anos, e este hábito trazido da América pelos colonos continua a ser mais frequente no sexo masculino. Quando a iniciação tabágica acontece durante a maturação das espermatogónias, na puberdade, podem ocorrer alterações genéticas germinativas, sendo o pai então responsável pela obesidade dos filhos³¹.

No grupo dos carcinomas broncopulmonares, 80% são causados pelo tabaco, e 15% dos fumadores desenvolvem carcinoma³².

A prevenção passa pela evicção tabágica e alterações alimentares que contribuam com antioxidantes: carotenos e vitaminas A, C e E³³.

Prevenção

Os mecanismos de acção do tabaco e os comportamentos individuais pedem a nossa atenção para os jovens – a perda de cidadãos inteligentes e necessários a um país tão periclitante como Portugal não pode correr de ânimo leve e, em conjunto, a abstinência de álcool e de tabaco devem ser uma prioridade da formatação cívica em curso.

A prevenção das doenças provocadas pelo tabaco e, principalmente, do carcinoma pulmonar, passa obrigatoriamente pela educação e por rastreios através da avaliação da expectoração, onde é possível encontrar células que permitem avaliar a presença de alterações genéticas, e, assim, aplicar a quimioprevenção³⁴. A melhor forma de reduzir a incidência das neoplasias provocadas pelo tabaco é abandonar a sua utilização, com recurso a farmacoterapia se necessário³⁵. Em relação ao pulmão, apesar de não existir forma de rastreio homogénea e de fácil aplicabilidade, a TAC continua a ser a forma de diagnóstico precoce, apesar do preço e riscos inerentes³⁶.

Ainda é discutível a diferença de incidência do carcinoma broncopulmonar em ambos os géneros, e a forma mais eficaz de prevenção reside na educação dos adolescentes³⁷. No acompanhamento de doentes sujeitos a intervenção cirúrgica por carcinomas do pulmão em estádios precoces, a qualidade de vida continua dependente do uso do tabaco que irá agravar as doenças pulmonares prevalentes dependentes do tabaco³⁸.

Bibliografia

1. Kabat GC. Fifty years' experience of reduced-tar cigarettes: what do we know about their health effects? *Inhalation Toxicology* 2003; 15(11):1059-102.
2. Wynder E, Graham E. Tobacco smoking as a possible etiologic factor in bronchiogenic carcinoma. *Bulletin of the World Health Organization* 2005; 83(2):146-53.
3. Godtfredson N, Prescott E, Osler M. Effect of smoking reduction on lung cancer risk. *JAMA* 2005; 294(12):1505-10.
4. Haiman C, Stram D, Wilkens L, Pike M, Colonel L, Henderson B, Marchand L. Ethnic and racial differences in smoking-related risk of lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 354:333-42.
5. Paula F, Gamito F, Ferreira L. Importância da nova classificação das pneumonias intersticiais idiopáticas – A propósito de um caso. *Rev Port Pneumol* 2001; 7(1):49-56.
6. Travis WD, King TE, Bateman ED *et al*. ATS / ERS International Multidisciplinary Consensus Classification of Idiopathic Interstitial Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:277-3304.
7. Kirkham PA, Spooner G, Foulkes-Jones C, Calvez R. Cigarette smoke triggers macrophage adhesion and activation: role of lipid peroxidation products and scavenger receptor. *Free Radical Biology & medicine* 2003; 35(7):697-710.
8. Montano M, Becceril C, Ruiz V, Ramos C, Sansores RH, Gonzalez-Avila G. Matrix metalloproteinases activity in COPD associated with wood smoke. *Chest* 2004; 125(2):466-72.
9. Nobukuni S, Watanabe K, Inoue J, Wen FQ, Tamaru N, Yoshida M. Cigarette smoke inhibits the growth of lung fibroblasts from patients with pulmonary emphysema. *Respirology* 2002; 7(3):217-23.
10. Gan W, Man P, Sin D. The interactions between cigarette smoking and reduced lung function on systemic inflammation. *Chest* 2005; 127:558-64.
11. Frew AJ. Advances in environmental and occupational disorders. *Journal of Allergy & Clinical Immunology* 2003; 111(3):S824-8.
12. Hjern A, Hedberg A, Haglung B, Rosen M. Does tobacco smoke prevent atopic disorders? *Clinical & Experimental Allergy* 2001; 31(6):908-14.
13. Canessa P, Pratico L, Bancalari L, Fedeli F, Bacigalupi B, Silvano S. Respiratory bronchiolitis associated with interstitial lung disease. *Monaldi Arch Chest Dis* 2004; 61(3):174-6.
14. Kamholz S. Pulmonary and cardiovascular consequences of smoking. *Clin Occup Environ Med* 2006; 5(1):157-71.
15. Grossi E, Polrtti G, Poletti V. Acute eosinophilic pneumonia with respiratory failure: a case likely triggered by cigarette smoking. *Monaldi Arch Chest Dis* 2004; 61(1):58-61.
16. Terasaki H, Fujimoto K, Muller N, Sadohara J, Uchida M, Koga T, Aizawa H, Havabuchi N. Pulmonary sarcoidosis: comparison of findings of inspiratory and expiratory high-resolution CT and pulmonary function tests between smokers and nonsmokers. *Am J Roentgenol* 2005; 185(2):333-8.
17. Sin D, Man S, McWilliams A, Lam S. Progression of airway dysplasia and C-reactive protein in smokers at high risk of lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173(5):535-9.
18. Pasic A, Vliet E, Breuer R, Risse E, Snijders P, Postmus P, Sutedja T. Smoking behaviour does not influence the natural course of pre-invasive lesions in bronchial mucosa. *Lung Cancer* 2004; 45:153-4.
19. Smith KR, Ueiminami DL, Kodavanti UP, Crapo JD, Chang LY, Pinkerton KE. Inhibition of tobacco smoke-induced lung inflammation by catalytic antioxidant. *Free Radical Biology & Medicine* 2002; 33(8):1106-14.
20. Hecht SS. Recent studies on mechanisms of bioactivation and detoxification of 4-(methylnitrosamino)-(1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK), a tobacco-specific lung carcinogen. *Critical Reviews in Toxicology* 1996; 26(2):163-81.
21. West KA, Linnoila IR, Belinsky SA, Harris CC, Dennis PA. Tobacco carcinogen-induced cellular transformation increases activation of the phosphatidylinositol 3'-

- Kinase/Akt pathway *in vitro* and *in vivo*. *Cancer Research* 2004; 64(2):446-51.
22. Adami H, Hunter D, Trichopoulos D. *Textbook of Cancer Epidemiology*. Oxford University Press, 2002.
23. Dutu T, Michiels S, Fouret P, Penault-Llorca F, Validire P, Benhamous S, Taranchon E, Morat L, Grunenwald D, Le Chevalier T, Sabatier L, Soria L. Differential expression of biomarkers in lung adenocarcinoma: a comparative study between smokers and never-smokers. *Ann Oncol* 2005; 16(12):1906-14.
24. Traber MG, Vliet A, Reznick AZ, Cross CE. Tobacco-related diseases. *Clinics in Chest Medicine* 2000; 21(1):173-87.
25. Cooke JP, Bitterman H. Nicotine and angiogenesis: a new paradigm for tobacco-related diseases. *Annals of medicine* 2004; 36(1):33-40.
26. Hecht SS. Cigarette smoking and lung cancer: chemical mechanisms and approaches to prevention. *Lancet Oncology* 2002; 3(8):461-9.
27. Kuper H, Adami H, Boffetta P. Tobacco use, cancer causation and public health impact. *Journal of Internal Medicine* 2002; 251:455-66.
28. Wei Q, Cheng L, Amos CI, Wang LE, Guo Z, Hong WK, Spitz MR. Repair of tobacco carcinogen-induced DNA adducts and lung cancer risk: a molecular epidemiologic study. *Journal of National Cancer Institute* 2000; 92(21):1764-72.
29. Kuper H, Adami HO, Boffetta P. Tobacco use, cancer causation and public health impact. *J Intern Med* 2002; 251(6):455-66.
30. Schuller HM, Jull BA, Sheppard BJ, Plummer HK. Interaction of tobacco-specific toxicants with the neuronal alpha(7) nicotinic acetylcholine receptor and its associated mitogenic signal transduction pathway: potential role in lung carcinogenesis and pediatric lung disorders. *European Journal of Pharmacology* 2000; 393(1-3):265-77.
31. Wisnivesky J, Szwarcberg J, McGinn T. Lung cancer, screening, counselling, and treating long-term smokers. *Geriatrics* 2002; 57(11):28-32.
32. Garces Y, Hays J. Tobacco dependence: why should an oncologist care? *Journal of Clinical Oncology* 2003; 21(9):1884-6.
33. Colditz G, Stein C. *Handbook of Cancer Risk Assessment and Prevention*. Jones and Bartlett Publishers. Boston, 2003.
34. Curry S, Byers T, Hewitt M. *Cancer Prevention and Early Detection*. The National Academies Press. Washington, 2003.
35. Westmaas J, Brandon T. Reducing risk in smokers. *Curr Opin Pulm Med* 2004; 10(4):284-8.
36. Mulshine J, Sullivan D. Lung cancer screening. *N Engl J Med* 2005; 352(26):2714-20.
37. Blot W, McLaughlin J. Are women more susceptible to lung cancer? *Journal of the National Cancer Institute* 2004; 96(11):812-3.
38. Kawai H, Tada A, Kawahara M, Nakai K, Maeda H, Saitou R, Iwami F, Ishikawa K, Fukai S, Komatsu H. Smoking history before surgery and prognosis in patients with stage IA non-small-cell lung cancer – a multicenter study. *Lung Cancer* 2005; 49(1):63-70.