








Diagnóstico diferencial entre lesão pulmonar associada ao uso de cigarro eletrônico e pneumonia por COVID-19

Augusto Kreling Medeiros¹, Felipe Marques da Costa^{1,2},
Milena Tenório Cerezoli², Huylmer Lucena Chaves¹, Ulysses S Torres³

AO EDITOR,

Mulher de 48 anos de idade foi submetida à RM de abdome para investigação de um cisto de pâncreas. Incidentalmente, alterações nas bases pulmonares foram encontradas nas imagens (Figura 1A). Quando questionada especificamente sobre sintomas, a paciente relatou tosse persistente e cefaleia há três semanas. Foi encaminhada ao PS para melhor avaliação e teste para SARS-CoV-2, com resultados negativos (RT-PCR e sorologia). Dois dias depois, apresentou fadiga e febre (38°C) e foi hospitalizada. A TC de tórax revelou áreas de consolidação associadas a discretas opacidades em vidro fosco nos lobos inferiores (Figura 1B), que foram interpretadas como suspeita de pneumonia por COVID-19 com leve extensão parenquimatosa nos laudos radiológicos. Foi realizada uma nova rodada de testes para COVID-19, com resultados negativos mais uma vez. Recebeu alta afebril, em uso de antibioticoterapia, e foi orientada a fazer acompanhamento no ambulatório de pneumologia da instituição. Duas semanas depois, durante a avaliação clínica no ambulatório, a paciente apresentou tosse persistente, piora da fadiga e calafrios (mas sem febre). Uma nova TC de tórax revelou um pequeno aumento do número de consolidações nos lobos inferiores (Figura 1C).

O histórico médico da paciente era normal, exceto pelo cisto de pâncreas e um diagnóstico de transtorno depressivo (tratado com bupropiona). Não tinha histórico de exposição ambiental e era ex-fumante (cinco anos-maço; parou aos 27 anos de idade). Relatou ter usado cigarros eletrônicos em diversas ocasiões durante o primeiro semestre de 2020 (mais de 10 vezes). Seu último consumo (junto com o uso de maconha) tinha sido uma semana após o início dos sintomas.

Ao exame físico, respirava normalmente, apresentando tosse paroxística sem expectoração. A SpO₂ era de 96% em ar ambiente. A ausculta pulmonar revelou estertores crepitantes nas bases pulmonares. O restante do exame físico foi normal. A RT-PCR e a sorologia para SARS-CoV-2 foram negativas novamente, da mesma forma que os resultados para outros testes sorológicos virais. As provas reumatológicas foram normais. A broncoscopia apresentou resultados normais, seguida de coleta de LBA e biópsia transbrônquica na base pulmonar posterior esquerda. A citologia do LBA revelou a presença de 20% de eosinófilos, enquanto a análise do fragmento de biópsia revelou sinais de pneumonia e um grande número de eosinófilos. Os

testes para infecção no LBA e no fragmento de biópsia resultaram negativos.

Foi iniciado tratamento com prednisolona (60 mg/dia). A TC de acompanhamento 30 dias depois demonstrou resolução completa das consolidações, com permanência apenas de atelectasia linear nas bases pulmonares (Figura 1D). Paralelamente, a paciente, que já havia abandonado o uso de cigarros eletrônicos, apresentou melhora clínica após a corticoterapia.

Em março de 2020, a OMS declarou a COVID-19 uma pandemia, reflexo de uma doença implacável com alto índice de transmissão em um contexto epidemiológico que torna praticamente imperativo o descarte desse diagnóstico aos mínimos sinais de sintomas respiratórios e sistêmicos. Um dos principais métodos diagnósticos que têm sido amplamente empregados neste cenário é a TC de tórax. De acordo com o consenso da *Radiological Society of North America*⁽¹⁾ sobre como relatar achados de TC de tórax relacionados à COVID-19, foram propostas quatro categorias: típicos, indeterminados, atípicos e negativos para pneumonia. Os objetivos desse sistema padronizado de classificação são fornecer orientação e confiança aos radiologistas e ajudá-los a se comunicar claramente com outros prestadores de cuidados de saúde. Nesse sistema de classificação, características típicas são aquelas relatadas na literatura como frequentemente e mais especificamente vistas na pneumonia por COVID-19 durante a pandemia atual.⁽¹⁾ Embora os achados de TC representem uma importante ferramenta para a triagem da COVID-19, muitas vezes eles podem ser limitados, mesmo quando achados considerados típicos são demonstrados. Portanto, diversas etiologias diferentes são capazes de induzir achados clínicos e radiológicos muito semelhantes aos da COVID-19 e devem ser levadas em consideração como diagnósticos diferenciais, incluindo causas infecciosas e não infecciosas.

A *e-cigarette, or vaping, product use-associated lung injury* (EVALI, lesão pulmonar associada ao uso de produtos de cigarro eletrônico ou *vaping*) é um desses diagnósticos. O número de cigarros eletrônicos tem aumentado significativamente desde sua introdução na Europa em 2006; foram estimados cerca de 41 milhões de usuários em 2018.⁽²⁾ A EVALI parece ser uma síndrome caracterizada por insuficiência respiratória e intensa resposta inflamatória. Os pacientes apresentam febre, leucocitose e aumento dos níveis de proteína C reativa, bem como testes virais e bacterianos negativos. Os pacientes

1. Serviço de Radiologia, Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

2. Serviço de Pneumologia, Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

3. Departamento de Diagnóstico por Imagem, Grupo Fleury, São Paulo (SP) Brasil.

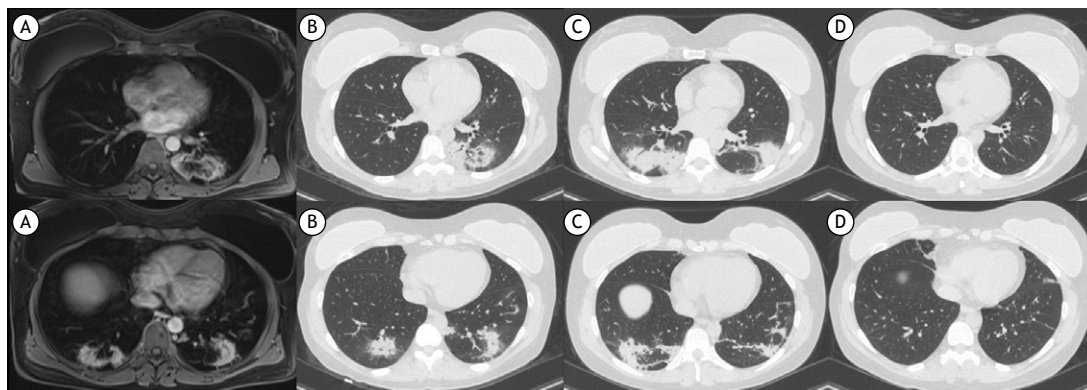


Figura 1. RM ou TC axiais dos campos pulmonares inferiores. Em A, sequência de RM axial ponderada em T1 pós-contraste revelando alterações bilaterais do parênquima pulmonar realçadas pelo contraste paramagnético. Em B, imagens de TC de tórax dois dias após a RM revelando consolidações e opacidades em vidro fosco, assumindo uma forma semianular, no lobo inferior esquerdo. Em C, novas imagens de TC duas semanas depois revelando aumento da extensão e redistribuição das consolidações nos campos pulmonares inferiores, característica comumente encontrada na pneumonia em organização e na pneumonia eosinofílica. Em D, imagens de TC de acompanhamento 30 dias após o início da corticoterapia mostrando resolução completa das alterações, exceto pela atelectasia linear.

comumente demonstram fenótipo inflamatório com altas concentrações de pelo menos dois marcadores (proteína C reativa, VHS, leucocitose e procalcitonina).⁽³⁾

Diferentes produtos funcionam como vaporizadores, incluindo os cigarros eletrônicos modernos. Todos esses dispositivos funcionam por meio do aquecimento de um líquido no interior de cartuchos, produzindo vapor aerossolizado inalado para os pulmões. O líquido dos cigarros eletrônicos pode conter diversos componentes, como o acetato de vitamina E (geralmente usado como diluente para óleo de tetrahidrocanabinol), sendo um dos ingredientes a ser implicado como um dos principais agentes causais da EVALI, pois foi encontrado em amostras de LBA de um grande número de pacientes.⁽⁴⁾ No entanto, há muitos outros componentes que são potencialmente perniciosos quando inalados. Assim, ainda é necessário um melhor entendimento sobre a fisiopatologia da EVALI, incluindo estudos sobre a química e toxicologia desses componentes, bem como sobre os mecanismos de alterações moleculares e celulares envolvidos.⁽⁵⁾

As formas de apresentação por imagem da EVALI são bastante variadas, caracterizadas por opacidades em vidro fosco (o achado dominante na maioria dos pacientes), consolidações, espessamento de septos interlobulares e atenuação em mosaico. Diferentes padrões radiológicos foram descritos e correlacionados com diferentes apresentações histopatológicas, como dano alveolar agudo, pneumonia eosinofílica (PE), pneumonia em organização (PO), hemorragia alveolar, pneumonite de hipersensibilidade, pneumonia lipóide e outros padrões mistos ou não classificáveis.⁽⁶⁾ Embora os achados de imagem sejam variados, parece haver

um ponto comum entre os diferentes padrões: a bilateralidade das alterações parenquimatosas. Essas alterações podem ser difusas ou predominar em um dos campos pulmonares (superiores ou inferiores).

Em nossa paciente, a TC de tórax inicial demonstrou consolidações e opacidades em vidro fosco nos lobos inferiores, algumas assumindo formas anulares ou semianulares, lembrando o sinal do halo invertido, que geralmente é visto no padrão clássico de PO.⁽⁷⁾ Os achados de imagem em pacientes com pneumonia por COVID-19, bem como naqueles com outras pneumonias virais, podem ser parcialmente atribuídos à PO secundária.⁽⁸⁾ Continuou-se a investigação com biópsia transbrônquica e análise do LBA, que revelaram um elevado número de eosinófilos e PE, respectivamente. A PE apresenta sobreposição de achados de imagem com a PO, e elas podem ser diferenciadas pela demonstração indireta de eosinofilia periférica ou pela demonstração direta de infiltrados eosinofílicos.⁽⁹⁾ A PE pode ter diferentes fatores desencadeantes, incluindo o uso de cigarros eletrônicos e infecções virais. Recentemente, foi relatado um caso de PE associada à COVID-19,⁽¹⁰⁾ e houve melhora clínica e radiológica após tratamento com prednisolona, à semelhança do que ocorreu em nossa paciente.

Em conclusão, diante dos testes laboratoriais negativos para SARS-CoV-2 e outros agentes infecciosos, dos testes reumatológicos negativos, do fato de que nossa paciente relatou uso de cigarro eletrônico e da rápida resposta clínica após a interrupção desse uso e o término da corticoterapia, chegamos ao diagnóstico de PE relacionada à EVALI.

REFERÊNCIAS

1. Simpson S, Kay FU, Abbara S, Bhalla S, Chung JH, Chung M, et al. Radiological Society of North America Expert Consensus Statement

on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19. Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of

- Radiology, and RSNA - Secondary Publication. *J Thorac Imaging*. 2020;35(4):219-227. <https://doi.org/10.1097/RTI.0000000000000524>
- World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: WHO [cited 2021 Jan 1]. WHO global report on trends in prevalence of tobacco smoking 2000-2025 – Second Edition. [Adobe Acrobat document, 121p.]. Available from: <https://www.who.int/tobacco/publications/surveillance/trends-tobacco-smoking-second-edition/en/>
 - Kalininskiy A, Bach CT, Nacca NE, Ginsberg G, Marraffa J, Navarette KA, et al. E-cigarette, or vaping, product use associated lung injury (EVALI): case series and diagnostic approach. *Lancet Respir Med*. 2019;7(12):1017-1026. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30415-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30415-1)
 - Blount BC, Karwowski MP, Shields PG, Morel-Espinosa M, Valentin-Blasini L, Gardner M, et al. Vitamin E Acetate in Bronchoalveolar-Lavage Fluid Associated with EVALI. *N Engl J Med*. 2020;382(8):697-705. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1916433>
 - Chand HS, Muthumalage T, Maziak W, Rahman I. Pulmonary Toxicity and the Pathophysiology of Electronic Cigarette, or Vaping Product, Use Associated Lung Injury. *Front Pharmacol*. 2020;10:1619. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01619>
 - Panse PM, Feller FF, Butt YM, Smith ML, Larsen BT, Tazelaar HD, et al. Radiologic and Pathologic Correlation in EVALI. *AJR Am J Roentgenol*. 2020;215(5):1057-1064. <https://doi.org/10.2214/AJR.20.22836>
 - Baque-Juston M, Pellegrin A, Leroy S, Marquette CH, Padovani B. Organizing pneumonia: what is it? A conceptual approach and pictorial review. *Diagn Interv Imaging*. 2014;95(9):771-777. <https://doi.org/10.1016/j.diii.2014.01.004>
 - Wang Y, Dong C, Hu Y, Li C, Ren Q, Zhang X, et al. Temporal Changes of CT Findings in 90 Patients with COVID-19 Pneumonia: A Longitudinal Study. *Radiology*. 2020;296(2):E55-E64. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200843>
 - Arakawa H, Kurihara Y, Niimi H, Nakajima Y, Johkoh T, Nakamura H. Bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia versus chronic eosinophilic pneumonia: high-resolution CT findings in 81 patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2001;176(4):1053-1058. <https://doi.org/10.2214/ajr.176.4.1761053>
 - Murao K, Saito A, Kuronuma K, Fujiya Y, Takahashi S, Chiba H. Acute eosinophilic pneumonia accompanied with COVID-19: a case report. *Respirol Case Rep*. 2020;8(9):e00683. <https://doi.org/10.1002/rcr2.683>