

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO - UFES

LUIZA VALLORY ALOCHIO

SILICOSE PULMONAR E DOENÇAS AUTOIMUNES: SÉRIE DE CASOS

VITÓRIA
2021

LUIZA VALLORY ALOCHIO

SILICOSE PULMONAR E DOENÇAS AUTOIMUNES: SÉRIE DE CASOS

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Universidade Federal do
Espírito Santo - UFES, como requisito parcial
para certificação de Residência Médica em
Clínica Médica.
Orientadora: Ketty Lysie Libardi Lira [Machado](#)

VITÓRIA
2021

Apresentação

O trabalho de pesquisa intitulado: SILICOSE PULMONAR E DOENÇAS AUTOIMUNES: SÉRIE DE CASOS, será apresentado como Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) de residência de Clínica Médica da UFES.

Autores do projeto de pesquisa

Residente: Dra. Luiza Vallory Alochio

Orientadora: Dra. Ketty Lysie Libardi [Lira Machadoma](#)

Local de desenvolvimento do projeto

Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes

Especialidades envolvidas

Clínica Médica, Medicina Ocupacional e Reumatologia.

RESUMO

A exposição ocupacional ao dióxido de sílica é responsável pelo desenvolvimento de silicose pulmonar, doença caracterizada por inflamação crônica e fibrose pulmonar. Tal condição impacta em qualidade de vida e morbimortalidade e é considerada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) um agravo à saúde mundial.

O estímulo inflamatório causado pela exposição à sílica pode funcionar como gatilho imunológico para o desenvolvimento de doenças autoimunes como Lupus Eritematoso Sistêmico (LES), Artrite Reumatóide (AR), Esclerose Sistêmica (ES), Síndrome de Sjögren (SS) e vasculite relacionada ao ANCA. Em associação, silicose pulmonar e doenças autoimunes interferem fortemente de maneira negativa na sobrevida.

O presente estudo descreve uma série de casos relacionando silicose pulmonar com doenças autoimunes e realiza uma revisão de literatura sobre o tema. Objetivamos enfatizar a importância da prevenção na exposição ocupacional e da abordagem da mesma no atendimento médico, buscando identificar e intervir precocemente nas condições associadas.

Palavras-chave: Silicose pulmonar, esclerose sistêmica, síndrome de Sjogren, lupus eritematoso sistêmico.

ABSTRACT

Occupational exposure to silica dioxide is responsible for the development of pulmonary silicosis, a disease characterized by chronic inflammation and pulmonary fibrosis. This condition impacts on quality of life and morbidity and mortality and is considered by the World Health Organization (WHO) to be a problem for global health.

The inflammatory stimulus caused by exposure to silica can act as an immunological trigger for the development of autoimmune diseases such as Systemic Lupus Erythematosus (SLE), Rheumatoid Arthritis (RA), Systemic Sclerosis (SS), Sjogren's Syndrome (SS) and ANCA-related vasculitis .In association, pulmonary silicosis and autoimmune diseases strongly negatively affect survival.

The present study describes a series of cases relating pulmonary silicosis with autoimmune diseases and conducts a literature review on the subject. We aim to emphasize the importance of prevention in occupational exposure and its approach to medical care, seeking to identify and intervene early in associated conditions.

Keywords: Pulmonary silicosis, systemic sclerosis, Sjogren's syndrome, systemic lupus erythematosus

LISTA DE SIGLAS

ANCA- Anticorpo Citoplasmático Antineutrófilo

AR – Artrite Reumatóide

EPI's- Equipamentos de Proteção Individual

ES – Esclerose Sistêmica

FAN – Fator Antinuclear

HUCAM- Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes

IFN-γ - Interferon-gama

IL- Interleucina

LES- Lúpus Eritematoso Sistêmico

NF-kb- Factor Nuclear Kappa B

~~AR – Artrite Reumatóide~~

~~SS – Síndrome de Sjogren~~

~~LES – Lúpus Eritematoso Sistêmico~~

OMS- Organização Mundial de Saúde

SS- Síndrome de Sjögren

~~ANCA – Anticorpo Citoplasmático Antineutrófilo~~

~~HUCAM- Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes~~

~~EPI's- Equipamentos de Proteção Individual~~ TC - Tomografia Computadorizada (TC)

Formatado: Cor da fonte: Preto

Formatado: À esquerda

SUMÁRIO

1- INTRODUÇÃO.....	8
2- OBJETIVOS.....	9
3- JUSTIFICATIVA.....	10
4- METODOLOGIA.....	11
4.1- Tipo de estudo	11
4.2- Local da Investigação.....	11
4.3- Aspectos Éticos.....	11
4.4- Fatores de Riscos e Benefícios.....	11 ²
4.5- Revisão de Prontuário.....	12
5- REVISÃO DE LITERATURA.....	13
6- RELATOS DE CASOS.....	17
5.1- Relato de Caso 1	17
5.2- Relato de Caso 2	18 ⁷
5.3- Relato de Caso 3	18
7- DISCUSSÃO.....	20
8- CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	23
REFERÊNCIAS.....	24
ANEXO I.....	25

1. INTRODUÇÃO

Os fatores ambientais desempenham um papel significativo no desenvolvimento da autoimunidade humana, entre eles a exposição à sílica (POLLARD K.M. et al., 2016). Esta exposição pode desencadear a silicose, uma doença caracterizada por inflamação crônica e fibrose pulmonar (HOY R.F. et al., 2020). Tal condição impacta em qualidade de vida e morbimortalidade da população e mobiliza medidas de prevenção como a campanha lançada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 1995 para erradicação mundial da silicose até 2030. Apesar dos esforços, a doença continua sendo uma preocupação internacional que impacta na saúde pública (BARNES H et al., 2019). Além da própria silicose pulmonar, estudos descrevem associação entre exposição à sílica cristalina e o desenvolvimento de uma série de doenças autoimunes, incluindo lúpus eritematoso sistêmico (LES), artrite reumatóide (AR), esclerose (ES) e vasculite relacionada ao anticorpo citoplasmático antineutrófilo (ANCA) (POLLARD K.M. et al., 2016). Os mecanismos pelos quais a exposição à sílica pode levar a autoimunidade não são completamente esclarecidos, mas sabe-se que a extensão do processo inflamatório e fibrótico além do pulmão, gerando doença autoimune sistêmica, impacta fortemente de forma negativa em prognóstico e sobrevida.

O presente estudo descreve três casos clínicos de pacientes acompanhados no Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Cassiano Antônio ~~de~~ Moraes (HUCAM), com histórico de exposição ocupacional à sílica e evolução com silicose pulmonar e doenças autoimunes associadas.

Acredita-se que a abordagem sistemática do histórico profissional no atendimento médico especialmente nas áreas de clínica médica, medicina ocupacional, medicina da família e comunidade, entre outras, pode contribuir na identificação de fatores de risco ocupacionais, prevenção e intervenção precoce em patologias associadas. Além disso, tal ênfase proporciona o delineamento de estratégias em saúde pública para a prevenção do estabelecimento de doenças ocupacionais e a abordagem precoce de indivíduos expostos evitando progressão da doença e prejuízo na qualidade de vida.

2. OBJETIVOS

O objetivo geral do estudo é identificar, levantar e relatar casos à comunidade médica e científica de três pacientes acompanhados no HUCAM com histórico de exposição ocupacional à sílica que evoluíram com diagnóstico de silicose e doenças autoimunes associadas, assim como realizar uma revisão de literatura sobre o tema.

Os objetivos secundários são reforçar o vínculo entre a exposição ocupacional à sílica e desenvolvimento de doenças autoimunes, permitir identificação e intervenção médica precoce no manejo destes pacientes, contribuir para o delineamento de medidas públicas e individuais de prevenção e discutir sobre diferenças clínicas e prognósticas entre as doenças autoimunes associadas e as não associadas à silicose, [e exposição a sílica.](#)

3. JUSTIFICATIVA

Os fatores ambientais desempenham um papel significativo no desenvolvimento da autoimunidade humana. A exposição à sílica particularmente pode desencadear a silicose pulmonar e doenças autoimunes sistêmicas como o lúpus eritematoso sistêmico (LES), artrite reumatóide (AR), esclerose (ES) e vasculite relacionada ao anticorpo citoplasmático antineutrófilo (ANCA). Tais condição geram prejuízo de qualidade vida, aumento de morbimortalidade e impacto negativo em saúde pública e individual.

Este projeto reporta três casos clínicos de pacientes com histórico de exposição ocupacional à sílica e diagnóstico de doenças autoimunes, reforçando o vínculo entre a exposição ocupacional à sílica e doenças autoimunes.

Acredita-se que a identificação dos devidos fatores de risco ocupacionais e a intervenção precoce é capaz de ~~evitar-reduzir a~~ progressão de doenças associadas ao trabalho e proporcionar maior qualidade de vida atual e futura ~~aos indivíduos.~~ Além disso, esta abordagem contribui no delineamento de estratégias em saúde pública para a prevenção do estabelecimento da doença e a abordagem precoce de indivíduos expostos, visando redução dos custos governamentais que se associam aos casos em que há progressão da doença.

Comentado [KLLLM1]: Lu, essa parte você não aborda durante o texto. Opção citar isso na discussão ou não abordar muito isso aqui e nos objetivos.

4. METODOLOGIA

4.1 TIPO DE ESTUDO

Estudo observacional descritivo, ~~observacional, retrospectivo~~, do tipo relato de casos, baseado em dados obtidos em registro de prontuário médico dos pacientes, já arquivados de forma física e no sistema computadorizado do hospital.

O modelo proposto foi elaborado para um Trabalho de Conclusão de Curso (TCC). ~~O~~Então, o trabalho foi realizado com apoio de literatura de relatos de casos, artigos de revisão, artigos originais nos bancos de dados do UpToDate, *Medline*, *Pubmed*, LILACS, SciELO, BVS, utilizando as palavras-chave dos descritores da saúde: Silicose pulmonar, esclerose sistêmica, síndrome de Sjogren, lúpus eritematoso sistêmico. Foram selecionados os artigos publicados em revistas nacionais e internacionais em português ou inglês e livro texto com informações específicas sobre o assunto.

4.2 LOCAL DA INVESTIGAÇÃO

No serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Cassiano Antônio ~~de~~ Moraes da Universidade Federal do Espírito Santo.

4.3 ASPECTOS ÉTICOS

~~Por tratar-se de estudo retrospectivo cuja coleta de dados será realizada através de informações registradas em prontuários, não havendo interferência ou intervenção no cuidado recebido pelo paciente no serviço, foi dispensada a obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).~~

Nos procedimentos empregados serão assegurados a confidencialidade e a privacidade dos pacientes, garantindo a não utilização das informações em prejuízo das pessoas e/ou comunidade, inclusive em termos de autoestima, de prestígio e/ou econômico-financeiro, compromisso assegurado através do Termo de Sigilo e Confidencialidade por parte dos pesquisadores responsáveis (ANEXO I).

Comentado [KLLM2]: Luiza, cheque isso. Sei que houve algumas mudanças em relação ao TCLE. Talvez não precise citar esse trecho, tendo em vista prox paragrafo.

Formatado: Tabulações: 1,62 cm, À esquerda + 3,23 cm, À esquerda + 4,85 cm, À esquerda + 6,46 cm, À esquerda + 8,08 cm, À esquerda + 9,69 cm, À esquerda + 11,31 cm, À esquerda + 12,92 cm, À esquerda + 14,54 cm, À esquerda + 16,16 cm, À esquerda + 17,77 cm, À esquerda + 19,39 cm, À esquerda + 21 cm, À esquerda + 22,62 cm, À esquerda + 24,23 cm, À esquerda + 25,85 cm, À esquerda

4.4 FATORES DE RISCO E BENEFÍCIOS

Considerando tratar de um estudo observacional retrospectivo em que as informações, que serão utilizadas, estão arquivadas no sistema informatizado do hospital, os riscos de exposição tornam-se eventuais. As informações serão sigilosas sobre os pacientes e terá a garantia contra acesso indevido, monitorado pelo pesquisador responsável.

Os benefícios estão configurados na amplitude do conhecimento científico, na identificação dos devidos fatores de risco ocupacionais e intervenção ~~precoce~~ na prevenção da exposição de risco, diagnóstico e tratamento precoce de doença autoimunes relacionadas a exposição ocupacional.

Formatado: Recuo: Primeira linha: 0 cm

4.5 REVISÃO DE PRONTUÁRIO

Serão consultados prontuários dos pacientes referente a todo o período de seguimento ambulatorial e internação, no sistema de informatização e de armazenamento de prontuários físicos no HUCAM, a fim de realizar a revisão retrospectiva desses documentos para o estudo.

5. REVISÃO DE LITERATURA

Os fatores ambientais desempenham um papel significativo no desenvolvimento da autoimunidade humana, entre eles a exposição a sílica (POLLARD K.M. et al., 2016). Tal fator é desencadeante da [silicose](#), doença caracterizada por inflamação crônica e fibrose pulmonares (HOY R.F. et al., 2020). A exposição ocupacional a sílica envolve atividades de contato com o dióxido de sílica cristalino (SiO₂) em partículas finas respiráveis (tamanho < 5 µm) e incluem jateamento abrasivo com areia, operações de mineração, perfuração de arenito ou granito, fundição e artesanato em cerâmica (HOY R.F. et al., 2020). Atualmente, a indústria envolvida na manipulação de pedra artificial com alta concentração de sílica para a fabricação de bancadas, customização de jeans com jateamento de areia e polidores de pedras preciosas são atividades consideravelmente relacionadas (BARNES H et al., 2019).

A fisiopatologia da silicose envolve deposição de partículas de sílica nos alvéolos e sua fagocitose por macrófagos, desencadeando resposta inflamatória que leva à proliferação de fibroblastos e produção de colágeno, culminando com a fibrose nodular característica (HOY R.F. et al., 2020). A [silicose](#) pode ser classificada por tempo de exposição e pela quantidade inalada de sílica até o início de desenvolvimento da doença (HOY R.F. et al., 2020). A forma crônica é a mais comum, ocorrendo após 15 a 20 anos de exposição moderada a baixa à sílica cristalina respirável (POLLARD K.M. et al., 2016). A forma acelerada ocorre após 5 a 10 anos de alta exposição; e a forma aguda ocorre após alguns meses ou até 5 anos de exposição a concentrações extremamente altas de sílica, sendo a forma mais grave (POLLARD K.M. et al., 2016).

Formatado: À esquerda, Recuo: Primeira linha: 0 cm

Apesar dos esforços da Organização Mundial da Saúde ([OMS](#)), que em 1995 iniciou uma campanha para erradicação da silicose mundialmente até 2030, a doença continua sendo uma preocupação internacional (BARNES H et al., 2019). Mais de meio milhão de casos de silicose foram relatados entre 1991 e 1995 na China, e mais de 10.000 mortes em três décadas em decorrência da silicose foram relatadas em mineiros Sul-africanos (BARNES H et al., 2019). Recentemente, surtos de pneumoconiose no setor de mineração nos EUA e na Austrália reforçam que, mesmo em países desenvolvidos, é preciso manter vigilância constante em relação aos níveis de exposição à sílica (BARNES H et al., 2019).

Uma recente revisão epidemiológica de fatores ambientais em doenças autoimunes humanas concluiu que a exposição à sílica cristalina contribui para o desenvolvimento de uma série de doenças, incluindo lúpus eritematoso sistêmico (LES), artrite reumatóide (AR), esclerose (ES) e vasculite relacionada ao anticorpo citoplasmático antineutrófilo (ANCA) (POLLARD K.M. et al., 2016)

Os mecanismos pelos quais a exposição à sílica pode levar a autoimunidade não são completamente esclarecidos (POLLARD K.M. et al., 2016). Acredita-se que a deposição de partículas de sílica nos alvéolos leve a ativação de macrófagos alveolares e processo de fagocitose, envolvendo a imunidade inata (HOY R.F. et al., 2020). O efeito tóxico da sílica sobre os macrófagos culmina na ruptura lisossômica e liberação de catepsina B, produção de espécies reativas de oxigênio e efluxo de potássio (MILLER FW et al, 2012). [Essas alterações promovem a liberação de Interleucina 1a \(IL-1a\), que ativa o Factor Nuclear Kappa B \(NF-kb\), levando a liberação de Interleucina 1b \(IL-1b\), Interleucina 18 \(IL-18\) e Interferon-gama \(IFN-γ\), impulsionando a inflamação pulmonar e a ativação do sistema imune adaptativo](#) ~~Essas alterações promovem a liberação de IL-1a, que ativa o NF-kb levando a liberação de IL-1b, IL-18 e IFN-gama, impulsionando a inflamação pulmonar e a ativação do sistema imune adaptativo~~ (STEENLAND K et al, 1995). Ocorre envolvimento de linfócitos T e B, com produção de anticorpos direcionados a auto-antígenos (STEENLAND K et al, 1995). Entretanto, processos de inflamação e fibrose pulmonar tem diferentes requisitos celulares (HOY R.F. et al., 2020). A inflamação pulmonar depende da IL-1 e do IFN-γ, que não são necessários à fibrose (RE SL et al, 2014). Tanto a inflamação quanto a

fibrose ocorrem independentes das células T (BEAMER CA et al., 2010), embora tratamento anti-CD4 mostre redução da fibrose (BARBARIN V et al, 2004). [A Interleucina 10 \(IL-10\)](#)~~A IL-10~~ ajuda a limitar a resposta inflamatória, mas amplifica a resposta fibrótica (HUAUX F et al. 1998), devido à exacerbação da resposta Th2 e à produção de [Interleucina 4 \(IL-4\) e interleucina 13 \(IL-13\)](#) ~~IL-4 e IL-13~~ profibróticas (BARBARIN V et al, 2005). A inflamação aguda, mas não a inflamação crônica ou fibrose, [Interleucina 17 \(IL-17\)](#) ~~requer IL-17~~ (LO RE S et al, 2010). A resposta inflamatória enfim pode resultar em hipergamaglobulinemia, produção de fator reumatóide, [ANA positividade do Fator Antinuclear \(FAN\)](#) e liberação de complexos imunes (STEENLAND K et al, 1995). Esses estados imunoestimuladores levam à poliartrite, desordens do tecido conjuntivo e vasculite (STEENLAND K et al, 1995).

A associação entre silicose e AR foi citada pela primeira vez em 1953 por Caplan, que descreveu um padrão radiográfico característico em mineiros de carvão com artrite reumatóide, posteriormente denominada Síndrome de Caplan (SCHREIBER AJ et al, 2010). Em seu manuscrito original, Caplan encontrou 13 casos com doença pulmonar nodular entre 51 indivíduos com AR em cerca de 14.000 requerentes de benefício por incapacidade (CAPLAN A et al, 1953) . Ele também observou associação entre AR e fibrose pulmonar, presente em cerca de 90% de pacientes com AR, mas apenas em cerca de 30% de todos os homens (CAPLAN A et al, 1953). Em 2002, uma metanálise de 242 casos de AR expostos ~~à~~ sílica indicaram que o risco de [desenvolvimento da doença AR](#) para indivíduos expostos era três vezes maior do que nos indivíduos não expostos (3,43; IC95% 2,25-5,22) e o risco parecia ser maior nos homens (Khuder SA et al, 2002). A maioria de indivíduos com síndrome de Caplan são fator reumatóide positivo (cerca de 70%), que também é encontrado em até 25% dos pacientes com silicose, independentemente da presença de AR (WAGNER J et al, 1967). O quadro pulmonar na síndrome de Caplan costuma ser menos sintomático e com menores alterações em testes de função pulmonar, causando menos distúrbio restritivo do que é observado em paciente com fibrose pulmonar não associada a AR (PAYNE RB et al, 1962).

A relação entre exposição à sílica e ES é mais rara, e foi Bramwel em 1914 quem relatou pela primeira vez a ocorrência de esclerodermia em ocupações

Comentado [KLLLM3]: ANA ?? ANTICORPOS?
POSITIVACAO DE FAN você quis dizer?

associadas à exposição à sílica (ERASMUS LD et al, 1957). Em 1957 Erasmus decreveu a coocorrência de silicose e esclerose em garimpeiros, dando origem a denominação Síndrome de Erasmus (ERASMUS LD et al, 1957). Em 2010, uma metanálise de 16 estudos abordou a associação entre ES e exposição ocupacional à sílica, observando um risco relativo de 3,02 (IC 95% 1,24-7,35) de homens expostos à sílica desenvolverem ES (MCCORMIC ZD et al, 2010). Além de ser mais comum em homens, ao contrário da ES idiopática, a [ES](#) relacionada à sílica tem maior predisposição ao envolvimento pulmonar, à positividade do anticorpo anti-Scl70, maior gravidade e menor sobrevida (DECKER ED et al, 2018).

A primeira descrição de LES associado à silicose foi o relato de quatro jateadores de lápides masculinos com silicose aguda em 1977 (SURATT PM et al, 1977). Outro estudo envolvendo 50 trabalhadores (predominantemente mulheres) expostos a altos níveis de sílica em um pó utilizado em limpeza, mostrou uma prevalência geral de LES em torno de 16% (SANCHEZ-ROMAN J et al, 1993). Da mesma forma, altas taxas de autoimunidade foram descrito em uma série de 15.000 mineiros, com 28 casos definidos e 15 casos prováveis de LES (CONRAD K et al, 1996). Um estudo caso-controle de 265 pacientes com LES observou uma maior frequência de exposição à sílica e estimou que exposição média a alta à sílica de qualquer duração foi associado a um risco três vezes maior de desenvolver LES (KOEGER AC et al, 1995). O LES associado à silicose foi clinicamente e imunologicamente indistinguível do LES idiopático, exceto quanto à predominância do sexo masculino e à idade de início mais tardia. Além disso, só existe vínculo reconhecido do LES com casos agudos ou acelerados de silicose (LUCAS CD et al, 2014).

A associação entre exposição [à](#) sílica e desenvolvimento de [s](#)Síndrome de Sjogren (SS) é pouco descrita e não há estudos determinando prevalência de sua associação com silicose pulmonar. Em 1992 Koeger et. al. relatou pioneiramente na França um caso de síndrome de Sjogren associada à [artrite reumatóide](#)~~AR~~ após exposição prolongada à sílica, conferindo provável caráter secundário à SS relatada (KOEGER AC et al, 1992). Em 1993 Sanchez-Roman et al. estudou 50 pessoas com histórico de exposição ocupacional [a](#)-[à](#) sílica, revelando processo imune em 64% dos

casos; dentre eles, três casos de SS primária e seis casos de SS secundária foram descritas, desenvolvidas após um tempo de exposição médio de 6,1 anos (SANCHEZ-ROMAN J et al, 1993). Em 1995, Koeger et al. estudou pacientes com doenças do tecido conjuntivo, sendo 24 casos com exposição à sílica e 740 casos não relacionados à esta exposição (KOEGER AC et al, 1995). Dos 24 pacientes expostos, 22 apresentavam SS secundária, revelando que tal síndrome foi significativamente mais frequente entre os pacientes com exposição a sílica (KOEGER AC et al, 1995). Não foram encontrados estudos comparando manifestações clínicas e prognóstico entre a SS associada a exposição a sílica e a não associada.

6. RELATOS DE CASOS

6.1 Relato de Caso 1:

A.F.O., 49 anos, sexo masculino, com história de exposição ocupacional a jateamento de areia durante 8 anos, recebeu diagnóstico de Silicose em 2002. Paciente com base em apresentava história ocupacional com exposição à sílica, quadro de dispneia aos médios esforços (MRC 3) e tosse crônica produtiva. Realizada: imagem tomografia computadorizada (TC) de tórax que evidenciou ~~com~~ fibrose pulmonar e submetido à biópsia ~~biopsia pulmonar que demonstrou~~ ~~em~~ partículas de sílica à luz polarizada. Após 15 anos evoluiu com poliartralgia inflamatória de mãos, punhos e cotovelos, ~~f~~ Fenômeno de Raynaud, espessamento cutâneo, ~~e~~ edema de mãos, disfagia para sólidos e perda ponderal de 15% do peso em 3 anos. Exames laboratoriais mostraram sorologias negativas para HIV e hepatites B e C, VHS pouco elevado (37 mm/h), Fator antinuclear (FAN) AN ~~positivo reagente~~ 1/640 padrão nuclear pontilhado grosso, fator reumatoide positivo (53 U/ml), anti-CCP fracamente positivo (34 U/ml), anti-RNP positivo (174 U/ml), ~~e~~ anti-SCL70 não reagente. Nova ~~TC~~ tomografia de tórax mantendo fibrose, desta vez com ectasia do tronco da artéria pulmonar (3,5 cm). Espirometria mantendo distúrbio ventilatório misto grave. Endoscopia digestiva alta com esofagite distal leve não erosiva. Seriografia de esôfago com retenção de contraste nas

Formatado: Fonte: Cor da fonte: Cor Personalizada(RGB(34;34;34))

Formatado: Fonte: Cor da fonte: Cor Personalizada(RGB(34;34;34)), Português (Portugal)

valéculas, segmento de redução do calibre na transição dos terços médio e superior do esôfago, os demais segmentos levemente ectasiados. ~~Radiografia~~ de mãos e punhos e ~~Ultrasonografia~~ de punhos sem erosões ou sinais de artrite. Capilaroscopia ~~ungueal~~ compatível com padrão SD em fase avançada de esclerose sistêmica ou síndromes de sobreposição com esclerodermia. Foi seguido no ambulatório de reumatologia e iniciado terapia imunossupressora com azatioprina 2mg/kg/dia, tratamento da esofagopatia com inibidor de bomba de prótons e procinético e tratamento do fenômeno de Raynaud com bloqueador de canais de cálcio, alcançando controle satisfatório da doença. Não foi iniciada terapia para hipertensão arterial pulmonar com inibidor da fosfodilesterase-5 pela possibilidade da alteração ser secundária a doença intersticial pulmonar grave.

Formatado: Fonte: Cor da fonte: Cor Personalizada(RGB(34;34;34)), Português (Portugal)

Formatado: Fonte: Cor da fonte: Cor Personalizada(RGB(34;34;34)), Português (Portugal)

Formatado: Fonte: Cor da fonte: Cor Personalizada(RGB(34;34;34)), Português (Portugal)

6.2 Relato de Caso 2:

A.P.S., 46 anos, sexo masculino, previamente hipertenso e hipotireoideo, atuou profissionalmente em jateamento de areia por 1 ano e em montagem de vidro por 10 anos a partir de 2005. Em 2008 abriu quadro de poliartrite, alopecia, fotossensibilidade, rash malar, úlceras orais, anasarca e derrame pleural bilateral. Exames complementares mostraram FAN 1/25460 padrão nuclear homogêneo, anti-DNA positivo 1/160, consumo de complemento, exame simples de urina com hematúria dismórfica e presença de proteína, proteinúria de 24 horas de 8356 mg e biópsia renal compatível com ~~n~~Neftite ~~I~~Lúpica com componentes de classes III e IV. Anticorpos Anti-RoO, anti-LaA, anti-SmM e anti-RNP foram negativos. Em 2017, iniciou quadro de síndrome consumptiva e dispneia progressiva aos esforços. Realizou tomografia de tórax com opacificações nodulares irregulares centro-lobulares principalmente em ápices, compatível com silicose, ~~perém com~~Como havia presença de vidro-fosco em base direita, sem faveolamento, ~~foi necessário devendo-se~~ excluir padrão PINE assimétrico. Espirometria demonstrou distúrbio ventilatório restritivo de moderado a grave. Submetido à biópsia pulmonar em que foram encontrados granulomas hialinizados, alguns calcificados, contendo histiócitos com espículas refringentes à

Formatado: Espaçamento entre linhas: 1,5 linhas

polarização, compatível com o diagnóstico de silicose pulmonar. Foi iniciado tratamento a terapia de tratamento indução para nefrite lúpica com pulsoterapia venosa de metilprednisolona na dose de 1g/dia durante 3 dias, seguida de prednisona inicialmente na dose de 1mg/kg/dia com posterior redução gradual e pulsoterapia venosa mensal com ciclofosfamida na dose de 0,7g/m² de superfície corpórea durante 6 meses. Paciente alcançou remissão completa do LES, sendo feita terapia de manutenção com hidroxicloroquina 400mg/dia e azatioprina 2mg/kg/dia, apresentando remissão sustentada.

6.3 Relato de caso 3:

S.G.V., 67 anos, sexo masculino, previamente hipertenso, sem outras comorbidades ~~conhecidas~~, tabagista de cachimbo desde os 20 anos de idade e etilista de longa data com consumo diário de destilados. Trabalhou durante 30 anos em extração de granito sem uso adequado de equipamento de proteção individual. Em 2014 iniciou dispneia progressiva aos esforços e tosse crônica, realizada TC de tórax com padrão sugestivo de fibrose pulmonar. Foi submetido a biópsia pulmonar em 2015, a qual evidenciou padrão de pneumonia intersticial usual e partículas de sílica à luz polarizada, recebendo diagnóstico de silicose pulmonar. Ecocardiograma transtorácico evidenciou hipertensão arterial pulmonar associada (PSAP: 62 mmHg), teste de caminhada de seis minutos com dessaturação importante e espirometria revelou distúrbio ventilatório restritivo grave. Diante do achado de ~~P~~pneumonia ~~i~~intersticial ~~U~~usual (PIU), paciente foi questionado sobre doença autoimune associada, identificadas subjetivamente xerostomia e xeroftalmia. Investigação revelou fluxo salivar normal (5,348 ml em 15 minutos) e teste de Schimner alterado (olho direito: menor do que 1 mm e olho esquerdo 5mm), FAN reagente ~~1~~640 padrão nuclear pontilhado fino, anti-Ro ~~+~~ positivo em altos títulos (142U/ml). Biópsia de glândulas salivares menores apresentou área glandular de ~~1~~28 mm² com 6 focos inflamatórios (Foco score ~~igual~~ maior que 1), grau 4 de inflamação e presença de centro germinativo. Tal quadro histológico é compatível com sialoadenite linfocítica focal, cumprindo critérios diagnósticos de síndrome de Sjögren primária. Paciente recebeu tratamento com azatioprina 2mg/kg/dia devido ao padrão PIU encontrado.

além de óleo de linhaça oral e colírio lubrificante como tratamento dos sintomas de secura, apresentando melhora clínica.

7. DISCUSSÃO

Os fatores ambientais possuem um papel relevante no desenvolvimento da autoimunidade humana (POLLARD K.M. et al., 2016). A exposição à sílica, geralmente relacionada às atividades ocupacionais, é reponsável não só pelo desenvolvimento da silicose pulmonar como pode representar um gatilho imunológico para surgimento de doenças autoimunes como lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatóide, síndrome de Sjogren, esclerose sistêmica e vasculite relacionada ao ANCA (POLLARD K.M. et al., 2016). Nos três casos descritos os pacientes apresentaram história ocupacional de exposição à sílica nos ramos de em jateamento de areia, montagem de vidro e extração de granito, todas ocupações sabidamente relacionadas ao desenvolvimento da silicose (BARNES H et al., 2019). Um dos pacientes desenvolveu doença após ~~uma~~ exposição durante 30 anos, caracterizando a forma crônica da silicose que é a mais comum, ocorrendo após 15 a 20 anos de exposição moderada a baixa à sílica grave (POLLARD K.M. et al., 2016). Os dois demais pacientes apresentaram doença após 8 e 10 de exposição, quadro sugestivo da forma acelerada, que ocorre após 5 a 10 anos de alta exposição à sílica grave (POLLARD K.M. et al., 2016). Todos os pacientes relatados eram do sexo masculino, condizente com a literatura de maior prevalência de silicose neste sexo, sendo a exposição ocupacional um importante fator de risco para desenvolvimento de doenças autoimunes nos homens (Khuder SA et al, 2002 e MCCORMIC ZD et al, 2010).

Os ~~três~~ casos relatados associados à ES e LES apresentaram em tomografia computadorizada de tórax o padrão característico de fibrose intersticial pulmonar nodular, ~~—~~ explicada pela deposição de partículas de sílica nos alvéolos e sua fagocitose por macrófagos, desencadeando resposta inflamatória que leva à proliferação de fibroblastos e produção de colágeno (HOY R.F. et al., 2020). O caso relatado associado à SS apresentava fibrose pulmonar sem aspecto nodular típico, possivelmente pela associação com pneumonia intersticial usual evidenciada histologicamente. Tal ~~Tal~~—resposta inflamatória iniciada no pulmão, conforme minuciado anteriormente, leva a ativação da imunidade inata e adaptativa que ~~pode~~

Formatado: Recuo: À esquerda: 0 cm

Comentado [KLLLM4]: O terceiro caso não tinha nódulo.
Rever

~~gerar hipergamaglobulinemia, produção de fator reumatóide, ANA e liberação de complexos imunes (STEENLAND K et al, 1995), um estado imunoestimulador que pode levar à poliartrite, desordens do tecido conjuntivo, e vasculite e vasculopatia (STEENLAND K et al, 1995), explicando nos casos relatados o desenvolvimento de manifestações que podem ser encontradas nos pacientes com~~ ES, LES e SS associadas à silicose pulmonar.

Comentado [KLLLM5]: ANA – mesma coisa de antes

~~A A-esclerose sistêmica foi a primeira doença autoimune descrita em literatura em associação à silicose pulmonar, posteriormente consagrada como síndrome de Erasmus relação entre exposição à sílica e ES é rara, e foi Bramwel em 1914 quem relatou pela primeira vez a ocorrência de esclerodermia em ocupações associadas à exposição à sílica (ERASMUS LD et al, 1957). Quanto às particularidades clínicas, é descrito que a ES relacionada à sílica tem maior predisposição ao envolvimento pulmonar, maior gravidade e menor sobrevida do que a ES não associada à sílica (DECKER ED et al, 2018). Tal dado é compatível com o caso~~ ~~No caso de silicose pulmonar associado a ES apresentado~~ ~~relatado, cujo~~ o paciente apresentava importante envolvimento pulmonar intersticial com distúrbio restritivo grave em prova funcional, hipertensão pulmonar e esofagopatia, ~~compatível com dado de que a ES relacionada à sílica tem maior predisposição ao envolvimento pulmonar, maior gravidade e menor sobrevida (DECKER ED et al, 2018).~~ Entretanto, o paciente apresentou anti-Scl70 negativo, e sabe-se que a ES associada à sílica está relacionada a maior positividade do anticorpo anti-Scl70 do que a ES não associada à sílica (DECKER ED et al, 2018).

A ~~primeira~~ descrição de LES associado à silicose foi mais tardia, em todos os casos a silicose tinha curso agudo e o LES foi clinicamente e imunologicamente indistinguível do LES idiopático e relato de quatro jateadores de lápides masculinos com silicose aguda em 1977 (SURATT PM et al, 1977 e LUCAS CD et al, 2014). O caso relatado tinha de fato características clínicas e laboratoriais semelhantes ao LES idiopático, de associação entre silicose e LES apresentou-se clinicamente e imunologicamente indistinguível do LES idiopático, exceto por se tratar de sexo masculino e ter idade de início pouco mais tardia, ~~e o que é mais comum que geralmente ocorre~~ no LES associado à sílica (LUCAS CD et al, 2014). Só existe vínculo

reconhecido do LES com casos agudos ou acelerados de silicose, compatível com o caso apresentado em que a doença pulmonar se desenvolveu após 10 anos de exposição à sílica (LUCAS CD et al, 2014). Não foram encontrados dados que comparam a gravidade e o prognóstico entre LES associado a sílica e o idiopático, mas especificamente o caso relatado apresentou LES grave com nefrite lúpica histologicamente compatível com classes III e IV.

A associação entre exposição a sílica e ~~desenvolvimento de~~ SS é pouco descrita ~~e não há estudos determinando prevalência e na de sua associação com silicose pulmonar.~~ A maioria dos casos ~~descritos~~ tratam-se de SS secundária, ~~a outra doença autoimune associada a sílica,~~ sendo encontrados apenas três casos descritos em literatura de SS primária associada à sílica (KOEGER AC et al, 1992, SANCHEZ-ROMAN J et al, 1993 e KOEGER AC et al, 1995). No caso relatado o paciente apresentava clínica e investigação compatível com SS primária, sem achados compatíveis com outra doença autoimune associada, apresentando teste de Schimmer alterado, FAN reagente 1:640 padrão nuclear pontilhado fino, anti-RO positivo em altos títulos e biópsia de glândulas salivares menores compatível com SS incluindo achado de pior prognóstico como presença de centro germinativo. Não foram encontrados estudos comparando manifestações clínicas e prognóstico entre a SS associada a exposição a sílica e a não associada. Particularmente no caso apresentado havia comprometimento pulmonar acentuado com distúrbio restritivo grave por silicose pulmonar confirmada histologicamente, mas com possível pneumopatia intersticial usual associada a doença autoimune desenvolvida. ÷

Importancia prevencao, associacao DAIS.. DX E TTO IDIVIDUALIZADA.

A literatura é escassa quanto às doenças autoimunes associadas a silicose, principalmente sobre diferenças clínicas e prognósticas nas formas associadas a sílica em comparação às formas idiopáticas. Não foram encontrados estudos que citam peculiaridades no tratamento das doenças autoimunes associadas à sílica em relação ao tratamento convencional das doenças. De forma geral, assim como nos casos relatados, os ~~infer-se que na prática~~ ~~Nos casos apresentados, os~~ pacientes

Formatado: Recuo: À esquerda: 0 cm, Primeira linha: 0 cm

recebemram o tratamento geral indicado para doença autoimune desenvolvida, de acordo com as manifestações clínicas e acometimento orgânico.

A silicose é por si só um fator de piora da morbimortalidade e quando associada a doenças autoimunes aumenta o impacto negativo em âmbito público e individual. Desta forma, é fundamental que instituições de ensino e saúde e governos motivem-se quanto a importância de ações de educação em saúde no ambiente laboral, especialmente o uso adequado de equipamentos de proteção individual (EPIs), buscando prevenir o adoecimento.

Além disso, o forte vínculo entre exposição ocupacional à sílica e doenças autoimunes proporciona um lembrete sobre a importância da abordagem da história ocupacional no atendimento médico, permitindo diagnóstico precoce e tratamento individualizado e impactando positivamente em morbimortalidade e qualidade de vida.

apresentado.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando o impacto em âmbito público e individual do desenvolvimento da silicose pulmonar e doenças autoimunes associadas à exposição à sílica, o presente estudo enfatizou a importância da história ocupacional principalmente em pacientes do sexo masculino que desenvolvem doenças autoimunes. Tal abordagem permite intervenção médica precoce interferindo positivamente em morbimortalidade e qualidade de vida. Além disso, a identificação dos fatores de risco ocupacionais possibilita reforço em medidas preventivas com equipamentos de proteção individual (EPI's) e conscientização administrativa e populacional, buscando prevenir o desenvolvimento de doenças.

REFERÊNCIAS

- 1) Pollard KM. Silica, Silicosis, and Autoimmunity. *Front. Immunol.* 2016;7:97.
- 2) Hoy RF, Chambers DC. Silica-related diseases in the modern world, *Allergy.* 2020;00:1–13.
- 3) Barnes H, Goh NSL, Leong TL, Hoy R. Silica-associated lung disease: An old-world exposure in modern Industries. *Respirology.* 2019; 24: 1165–1175.
- 4) Miller FW, Alfredsson L, Costenbader KH, Kamen DL, Nelson LM, Norris JM, et al. Epidemiology of environmental exposures and human autoimmune diseases: findings from a National Institute of Environmental Health Sciences Expert Panel Workshop. *J Autoimmun* (2012) 39:259–71.
- 5) Steenland K, Goldsmith DF. Silica Exposure and Autoimmune Diseases. *American Journal of Industrial Medicine.* 1995; 28:603-608.
- 6) Re SL, Giordano G, Yakoub Y, Devosse R, Uwambayinema F, Couillin I, et al. Uncoupling between inflammatory and fibrotic responses to silica: evidence from MyD88 knockout mice. *PLoS One.* 2014; 9:99383.
- 7) Beamer CA, Migliaccio CT, Jessop F, Trapkus M, Yuan D, Holian A. Innate immune processes are sufficient for driving silicosis in mice. *J Leukoc Biol.* 2010; 88:547–57.
- 8) Barbarin V, Arras M, Misson P, Delos M, McGarry B, Phan SH, et al. Characterization of the effect of interleukin-10 on silica-induced lung fibrosis in mice. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2004; 31:78–85.
- 9) Huaux F, Louahed J, Hudspith B, Meredith C, Delos M, Renauld JC, et al. Role of interleukin-10 in the lung response to silica in mice. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1998; 18:51–9.
- 10) Barbarin V, Xing Z, Delos M, Lison D, Huaux F. Pulmonary overexpression of IL-10 augments lung fibrosis and Th2 responses induced by silica particles. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2005; 288:L841–8.
- 11) Lo Re S, Dumoutier L, Couillin I, Van Vyve C, Yakoub Y, Uwambayinema F, et al. IL-17A-producing gammadelta T and Th17 lymphocytes mediate lung inflammation but not fibrosis in experimental silicosis. *J Immunol.* 2010; 184:6367–77.
- 12) Schreiber AJ, Koschel BD, Kekow CJ, Waldburg NA, Goette AD, Merget RE. Rheumatoid pneumoconiosis (Caplan's syndrome). *European Journal of Internal Medicine.* 2010;168–172.
- 13) Caplan A. Certain unusual radiological appearances in the chest of coalminers suffering from rheumatoid arthritis. *Thorax.* 1953;8:29–37.
- 14) Khuder SA, Peshimam AZ, Agraharam S. Environmental risk factors for rheumatoid arthritis. *Rev Environ Health.* 2002;17(4):307-315.
- 15) Wagner J, McCormick J. Immunological investigations of coal workers' disease. *J R Coll Physicians* 1967;2:49–56.
- 16) Payne RB. Serum protein fractions in rheumatoid pneumoconiosis without arthritis. *J Clin Pathol.* 1962;15:475–7.
- 17) Erasmus LD. Scleroderma in goldminers on the Witwatersrand with particular reference to pulmonary manifestations. *S Afr J Lab Clin Med.* 1957; 3:209–231
- 18) McCormick ZD, Khuder SS, Aryal BK, Ames AL, Khuder SA. Occupational silica exposure as a risk factor for scleroderma: a meta-analysis. *Int Arch Occup Environ Health.* 2010;83(7):763-769.

- 19) Decker ED, Vanthuyne M, Blockmans D, Houssiau F, Lenaerts J, et al. High prevalence of occupational exposure to solvents or silica in male systemic sclerosis patients: a Belgian cohort analysis. *Clinical Rheumatology*. 2018
- 20) Suratt PM, Winn WC Jr, Brody AR, Bolton WK, Giles RD. Acute silicosis in tombstone sandblasters. *Am Rev Respir Dis* 1977;115:521–529.
- 21) Sanchez-Roman J, Wichmann I, Salaberri J, Varela JM, Nuñez-Roldan A. Multiple clinical and biological autoimmune manifestations in 50 workers after occupational exposure to silica. *Ann Rheum Dis* 1993;52:534–538.
- 22) Conrad K, Mehlhorn J, Lüthke K, Dörner T, Frank KH. Systemic lupus erythematosus after heavy exposure to quartz dust in uranium mines: clinical and serological characteristics. *Lupus* 1996;5:62–69.
- 23) Koeger AC, Lang T, Alcaix D et al. Silica-associated connective tissue disease. A study of 24 cases. *Medicine (Baltimore)*. 1995;74:221–237.
- 24) Lucas CD, Amft N, Reid PT. Systemic lupus erythematosus complicating simple silicosis. *Occupational Medicine*. 2014;64:387–390.
- 25) Koeger AC, Marre JP, Rozenberg S, Gutmann L, Bourgeois P. Maladies auto-immunes après expositions inhabituelles à la silice ou aux silicoles. *Ann Mdd Interne* 1992;3:165-70

ANEXO I**TERMO DE SIGILO E CONFIDENCIALIDADE**

Eu, Luiza Vallory Alochio, responsável pelo projeto de pesquisa intitulado "SILICOSE PULMONAR E DOENÇAS AUTOIMUNES: SÉRIE DE CASOS", declaro cumprir com todas as implicações abaixo:

Declaramos:

1. Que o acesso aos dados registrados em prontuário de pacientes ou em bases de dados para fins da pesquisa científica será feito somente após aprovação do projeto de pesquisa pelo Comitê de Ética;
1. Que o acesso aos dados será supervisionado por uma pessoa que esteja plenamente informada sobre as exigências de confiabilidade;
2. Meu compromisso com a privacidade e a confidencialidade dos dados utilizados preservando integralmente o anonimato e a imagem do participante, bem como a sua não estigmatização;
3. Não utilizar as informações em prejuízo das pessoas e/ou das comunidades, inclusive em termos de autoestima, de prestígio e/ou econômico-financeiro;
4. Que a pesquisadora responsável estabelece salvaguardar e assegurar a confidencialidades dos dados de pesquisa;
5. Que os dados obtidos na pesquisa serão usados exclusivamente para finalidade prevista no protocolo;
6. Que os dados obtidos na pesquisa somente serão utilizados para o projeto vinculado, os quais serão mantidos em sigilo, em conformidade com o que prevê os termos da resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, assinamos este termo para salvaguardar seus direitos.

Pesquisadora: Luiza Vallory Alochio
Telefone: (27) 98135-8716
E-mail: lualochio@hotmail.com

Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes (HUCAM),
Vitória-ES, 18 de maio de 2021.

Luiza Vallory Alochio