

Silicose e síndrome de Sjögren

Ana Rita Xavier Modesto

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(mestrado integrado)

Orientadora: Dra. Margarida Isabel Marques Afonso
Co-orientadora: Dra. Maria de La Salette Valente

maio de 2023

Declaração de Integridade

Eu, Ana Rita Xavier Modesto, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 39089 do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referência de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 28 /04 /2023

Ana Rita Xavier Modesto



Trabalho submetido e aprovado para apresentação oral com poster no congresso de Wasog (“World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders”), novembro de 2022, Roménia.

Silicosis and Sjogren syndrome - the reinforcement of an association
 Ana Rita Moreno¹, Diana Sousa², Margarida Afonso²
¹ Faculty of Health Sciences, Universidade da Beira Interior, ² Pulmonology Department, Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira

INTRODUCTION: The occurrence of autoimmune diseases is higher in individuals exposed to silica with an average risk five times higher than risk of the population of unexposed individuals.

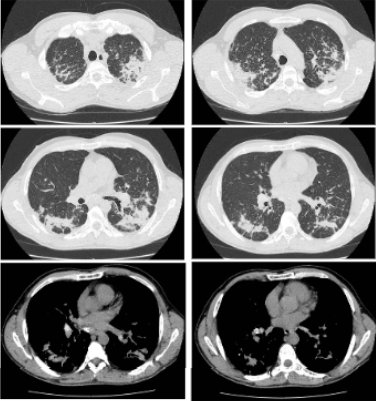
Case Presentation:
 Male, 48 y.o.
 Referred for tiredness on exertion (5y evolution)
 No other respiratory or extrapulmonary complaints
 Ex-smoker
 Marble polishing worker (30 years)

Lung function:
 FVC 3.67 L (87%), FEV1 2.9L (85%), FEV1/VC 78%, TLC 5.54L (85%), DLCOsb 7.47 (77%)

Bronchoscopy: normal
 BAL: 293cel/uL, 2% N, 0% Eo, 33% L, 65% M
 Microbiology: negative
 Cytology: negative for malignant cells

Autoimmunity:
 ANA 1/160, antiSSA positive, antiRo52 positive

MDT: Chronic silicosis with progressive massive fibrosis
 Workplace avoidance and legal validation



Rheumatologist:
 No systemic manifestations
 Schirmer test: positive
 Minor salivary glandule biopsy: lymphocytic infiltrate and foci (2/mm²)

Ophthalmologist: Bilateral keratitis

Sjogren Syndrome

In MDT decision was made not to initiate immunosuppression

DISCUSSION POINTS:

- Causality of the exposure to the autoimmune disease or the increased susceptibility that the SS causes when exposed to silica.
- Discussible impact on prognosis of identification of the antibody with limited manifestations
- Impact of association on treatment options.
- The need for treatment and the risk of complications, including lymphoma

CONCLUSION: Being a rare association between SS and silicosis, the risk is higher in other autoimmune diseases. We discuss that the screening for signs and manifestations of autoimmune disease should be considered in all patients with silicosis and in reverse adequate work and exposure history should be performed in patients with autoimmune diseases.

Introduction: The occurrence of autoimmune diseases is higher in individuals exposed to silica with an average risk five times higher than risk of the population of unexposed individuals.

Case presentation: Male, 48 yo, referred for tiredness on exertion (5y evolution), no other respiratory or extrapulmonary complaints. Ex-smoker, marble polishing worker (30 years). Thorax CT showed bilateral upper lobe confluent fibrotic masses and calcified mediastinal adenopathy. Lung function was normal. No endobronchial alterations, lymphocytic (33%) BAL, negative for malignancy and infection. Chronic silicosis with progressive massive fibrosis was assumed, workplace avoidance and legal validation process was initiated. Blood work revealed positive SSA antibody, no other alterations. Patient was evaluated by rheumatology, no clinical evidence of systemic disease was observed, including sicca symptoms, but observation by ophthalmologist identified bilateral keratitis. Schirmer test was positive and minor salivary glandule biopsy showed lymphocytic infiltrate and foci. Concomitant diagnosis of Sjogren Syndrome (SS) was assumed. In MDT decision was made not to initiate immunosuppression. Discussion: Reported cases of SS in association with silicosis are very limited. There's discussion regarding the causality of the exposure to the autoimmune disease or the increased susceptibility that the SS causes when exposed to silica. Our patient had classic silicosis presentation, male, prolonged occupational exposure, fibrotic masses. Manifestations of SS were limited, in discordance with previously reported cases. Identification of the antibody with limited manifestations has a discussible impact on prognosis. Previous reports needed immunosuppression, but no recommendation on management exists, due to the rarity. The need for treatment and the risk of complications, including lymphoma merits discussion, in this case.

Conclusion: Being a rare association between SS and silicosis, the risk is higher in other autoimmune diseases. We discuss that the screening for signs and manifestations of autoimmune disease should be considered in all patients with silicosis and in reverse adequate work and exposure history should be performed in patients with autoimmune diseases.

Dedicatória

Aos meus pais, ao meu irmão, à minha avó Olívia, ao Luís e à Sara, a minha vida.

Agradecimentos

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer à Dra. Margarida Afonso pela disponibilidade, pela prontidão e pela orientação ao longo do presente trabalho.

Em segundo lugar, gostaria de agradecer aos meus pais e ao meu irmão pelo apoio e amor incondicional, principalmente ao longo destes 6 longos anos de curso, e pela paciência contínua, por serem o meu porto de abrigo. Gostaria de agradecer igualmente ao Luís e à Sara pelas memórias e histórias criadas e pela presença e suporte constante, o meu outro pilar. Ao Luís ainda pela contribuição generosa para o trabalho, para sempre o meu abraço seguro.

Em último lugar, gostaria de agradecer a todos os meus amigos mais próximos por todos os momentos vividos em conjunto e por terem acompanhado sempre de perto cada realização minha, pessoal ou académica.

Resumo

Introdução: A pneumoconiose representa uma doença profissional resultante da inalação e da deposição de pó de minerais e de outras substâncias inorgânicas no pulmão.

Pode ser dividida em diferentes categorias pelo tipo de partículas envolvidas ou pelo tipo de reação desencadeada. O carvão, a sílica, o asbesto e o talco provocam uma resposta inflamatória e fibrogénica enquanto o berílio e o cobalto promovem respetivamente uma resposta granulomatosa e associada a pneumonia de células gigantes. Já o ferro, o estanho e o bário são consideradas partículas benignas ou inertes.

A silicose resulta da inalação de pequenas partículas de silício na forma de sílica “livre” cristalina (geralmente quartzo) ou eventualmente de silicatos, minerais que contêm dióxido de silício ligado a outros minerais como o talco.

Tipicamente manifesta-se após exposição prolongada e caracteriza-se pelo desenvolvimento de nódulos pulmonares fibróticos, que na forma complicada de doença coalescem formando maciços fibróticos, com progressão para dispneia, hipoxemia, hipertensão pulmonar e insuficiência respiratória.

A ocorrência de doenças autoimunes como a esclerose sistémica, a artrite reumatoide, o lúpus eritematoso sistémico, a vasculite sistémica e renal e a síndrome de Sjögren é maior em indivíduos expostos à sílica (com ou sem silicose), com um risco médio cinco vezes superior ao risco da população de indivíduos não expostos.

Especificamente, a síndrome de Sjögren distingue-se pela infiltração linfocítica de glândulas exócrinas e de outros órgãos, cursando com manifestações glandulares, frequentemente xeroftalmia e xerostomia, e manifestações extraglandulares como artralgia, artrite, linfadenopatia generalizada, fenómeno de Raynaud, envolvimento pulmonar intersticial e vasculite.

Objetivos: Atendendo ao facto de a silicose ser reconhecida como a principal causa de invalidez entre as doenças respiratórias ocupacionais, o presente trabalho tem como primeiro objetivo a integração dos conhecimentos mais recentes e relevantes acerca dos mecanismos etiológicos e patofisiológicos envolvidos e ainda da heterogeneidade clínico-patológica e das hipóteses terapêuticas de que se dispõe atualmente, de modo a desenvolver melhores meios de prevenção e diagnóstico, bem como terapêuticas mais eficazes.

O segundo propósito do trabalho diz respeito à identificação e ao estudo de casos referentes à coexistência de silicose e de doenças autoimunes, especificamente a síndrome de Sjögren, num mesmo doente.

O terceiro e último objetivo prende-se com a compreensão da correlação entre os fatores ambientais e a desregulação autoimune, neste caso em particular da ativação crónica das células T pela exposição à sílica.

Materiais e métodos: A revisão sistemática baseou-se na leitura integral de artigos presentes em várias bases de dados: PubMed, Academic Search Complete, MEDLINE Complete, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews e Cochrane Methodology Register, Cochrane Clinical Answers.

Das publicações obtidas, tendo presente os objetivos do trabalho, foram selecionados 13 artigos.

Para além da análise dos artigos, foi investigada a possibilidade de um caso de silicose associado a uma doença autoimune no Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira (CHCUB), na Covilhã. Foi apurado apenas um caso de um indivíduo do sexo masculino, com início no ano de 2022, tendo sido recolhida toda a informação clínica relevante para o trabalho.

Conclusão: Conclui-se assim que a forma crónica da silicose pode influenciar negativamente a regulação do sistema imunitário, associando-se a doenças autoimunes – esclerose sistémica, lúpus eritematoso sistémico e, menos frequentemente, síndrome de Sjögren.

Tendo em conta os estudos realizados até ao momento, o rastreio de sinais e de sintomas característicos das doenças autoimunes supracitadas, neste caso em particular da síndrome Sjögren, deveria ser considerado nos indivíduos expostos a partículas de minerais. Numa mesma linha de pensamento, a exposição individual e a ocupação profissional deveriam ser ponderadas nos indivíduos com diagnóstico prévio de uma ou mais doenças autoimunes.

Sendo a silicose uma doença profissional, seria igualmente importante apostar na divulgação e implementação de medidas preventivas.

Palavras-chave

“Doenças ocupacionais”; “Silicose”; “Autoimunidade”; “Síndrome de Sjögren”

Abstract

Introduction: Pneumoconiosis represents an occupational disease resulting from inhalation and deposition of mineral dust and other inorganic substances in the lung.

It can be divided into different categories by the type of particles involved or the type of reaction triggered. Coal, silica, asbestos and talc provoke an inflammatory and fibrogenic response while beryllium and cobalt respectively promote a granulomatous and giant cell pneumonia-associated response. Iron, tin and barium are considered benign or inert particles.

Silicosis results from the inhalation of small particles of silicon in the form of "free" crystalline silica (usually quartz) or possibly silicates, minerals that contain silicon dioxide bound to other minerals such as talc.

It typically manifests after prolonged exposure and is characterised by the development of fibrotic pulmonary nodules, which in the complicated form of the disease coalesce to form fibrotic masses, with progression to dyspnoea, hypoxaemia, pulmonary hypertension and respiratory failure.

The occurrence of autoimmune diseases such as systemic sclerosis, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, systemic and renal vasculitis, and Sjögren's syndrome is higher in individuals exposed to silica (with or without silicosis), with an average risk five times higher than in the population of unexposed individuals.

Specifically, Sjögren's syndrome is distinguished by lymphocytic infiltration of exocrine glands and other organs, with glandular manifestations, often xerophthalmia and xerostomia, and extraglandular manifestations such as arthralgia, arthritis, generalised lymphadenopathy, Raynaud's phenomenon, interstitial pulmonary involvement, and vasculitis.

Objectives: Since silicosis is recognised as the leading cause of disability among occupational respiratory diseases, this project's first aim is the integration of the most recent and relevant knowledge about the etiological and pathophysiological mechanisms involved as well as the clinical and pathological heterogeneity and the therapeutic options currently available to develop better means of prevention and diagnosis as well as more effective therapies.

The second objective of the work is related to the identification and study of cases of coexistence of silicosis and autoimmune diseases, specifically Sjögren's syndrome, in the same patient.

The third and last objective is related to the understanding of the correlation between environmental factors and autoimmune dysregulation, in this case in particular the chronic activation of T cells by exposure to silica.

Materials and methods: The systematic review was based on the full-text reading of articles from several databases: PubMed, Academic Search Complete, MEDLINE Complete, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews and Cochrane Methodology Register, Cochrane Clinical Answers.

From the publications obtained, bearing in mind the objectives of the study, 13 articles were selected.

In addition to the analysis of the articles, the possibility of a case of silicosis associated with an autoimmune disease at the Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira in Covilhã, was investigated. Only one case of a male individual was found, beginning in 2022, and all clinical information relevant to the work was collected.

Conclusion: We conclude that the chronic form of silicosis may negatively influence the regulation of the immune system, being associated with autoimmune diseases - systemic sclerosis, systemic lupus erythematosus and, less frequently, Sjögren's syndrome.

In view of the studies carried out to date, screening for signs and symptoms characteristic of the above-mentioned autoimmune diseases, in this particular case Sjögren's syndrome, should be considered in individuals exposed to mineral particles. Along the same line of thought, individual exposure and occupation should be considered in individuals previously diagnosed with one or more autoimmune diseases.

As silicosis is an occupational disease, it would be equally important to focus on the dissemination and implementation of preventive measures.

Keywords

"Occupational diseases";"Silicosis";"Autoimmunity";"Sjögren's syndrome"

Índice

Lista de Figuras	xxiii
Lista de Tabelas	xxv
Lista de Acrónimos	xxvii
1. Introdução	1
1.1. Pneumoconiose	1
1.2. Silicose	1
1.2.1. Etiologia	1
1.2.2. Fisiopatologia	2
1.2.3. Formas de manifestação clínica	4
1.2.3.1. Silicose crônica	4
1.2.3.2. Silicose acelerada	4
1.2.3.3. Silicose aguda	4
1.2.4. Diagnóstico	5
1.2.5. Tratamento	5
1.2.6. Prevenção	5
1.3. Síndrome de Sjögren	6
1.3.1. Etiologia	6
1.3.2. Fisiopatologia	7
1.3.3. Manifestações	7
1.3.3.1. Manifestações oculares	7
1.3.3.2. Manifestações orais	7
1.3.3.3. Manifestações músculo-esqueléticas	8
1.3.3.4. Manifestações cutâneas	8
1.3.3.5. Manifestações do aparelho urinário	8
1.3.3.6. Manifestações genitais	8
1.3.3.7. Manifestações pulmonares	9
1.3.3.8. Manifestações cardíacas	9
1.3.3.9. Manifestações hematológicas	9
1.3.3.10. Manifestações do aparelho digestivo	9
1.3.3.11. Manifestações neurológicas	9
1.3.3.12. Manifestações psiquiátricas	10
1.3.3.13. Outras manifestações	10
1.3.4. Diagnóstico	10
1.3.5. Tratamento	10

2. Objetivos	13
3. Materiais e métodos	15
4. Resultados.....	17
4.1. Estudo de casos de associação de silicose pulmonar com síndrome de Sjögren. 17	
4.1.1. Caso publicado por Rosenman KD et al (1999)	17
4.1.2. Caso publicado por Plavsic A et al (2015)	19
4.1.3. Caso publicado por Ziebelman A et al (2022)	20
4.1.4. Caso publicado por Ferreira PG de S et al (2014)	20
4.1.5. Caso publicado por Astudillo L et al (2003)	21
4.1.6. Caso publicado por Asenjo MM et al (2019).....	21
4.1.7. Caso publicado por Yi M-K et al (2016)	22
4.1.8. Caso identificado no CHUCB (2022)	22
4.2. Estudo da relação entre a silicose e as doenças autoimunes.....	28
5. Discussão dos resultados.....	33
6. Conclusão.....	35
Bibliografia	37
ANEXOS.....	39
ANEXO 1	40
ANEXO 2.....	43

Lista de Figuras

Figura 1 - Apresentação esquemática da **(A)** função inibitória da população de células T CD4+ 25+ periféricas (suposta função dos linfócitos Treg) em indivíduos com silicose (SIL) e em indivíduos saudáveis (CS), suprimida nos primeiros, **(B)** ocorrência de apoptose das células mononucleares do sangue periférico de SIL e de CS após cultura por 12 horas com um anticorpo indutor da morte celular programada via Fas, mais evidente nos linfócitos T regulatórios de SIL e **(C)** redução da população de células Treg quando as células mononucleares do sangue periférico de SIL e de CS são cultivadas com partículas de sílica in vitro durante 4 dias, mais visível nos linfócitos T regulatórios dos indivíduos diagnosticados com silicose, verificando-se um menor rácio de CD4+ FoxP3+/CD4+ 25+ em SIL 29

Figura 2 - Apresentação esquemática da alteração da expressão genética: expressão de moléculas nas células T periféricas CD4+ 25+ e CD4+ 25- e expressão dos níveis plasmáticos do recetor de interleucina 2 em indivíduos com esclerose sistémica (ES), SIL e CS. Expressão genética de CD69 como um marcador precoce da ativação dos linfócitos T efetores no **painel A**, PD-1 como um marcador de ativação das células Treg e efetoras no **painel B** e expressão superficial de CD95/Fas como um marcador de ativação dos linfócitos T regulatórios no **painel C**. Níveis séricos do recetor de IL-2 entre os indivíduos com ES, SIL e CS no **painel D**. FoxP3 e CTLA-4 para expressão específica das células Treg respetivamente nos **painéis E e F** 31

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Comparação entre os doentes com diagnóstico de silicose isolada e associada a doenças do tecido conjuntivo, Michigan 1985–1995 18

Tabela 2.1. – Sistematização dos casos de silicose e de síndrome de Sjögren observados 24

Tabela 2.2. – Sistematização dos casos de silicose e de síndrome de Sjögren observados 26

Lista de Acrónimos

CHCUB	Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira
PAF	Fator ativador de plaquetas
TNF	Fator de necrose tumoral
IL	Interleucina
MPI	Proteína inflamatória de macrófagos
TGF	Fator de crescimento e de transformação- β
PDGF	Fator de crescimento derivado de plaquetas
IGF	Fator de crescimento semelhante à insulina-1
FGF	Fator de crescimento de fibroblastos
Th	Células T auxiliares
PG	Prostaglandina
FasL	Ligante de Fas
DNA	Ácido desoxirribonucleico

TC	Tomografia computadorizada
PET	Tomografia por emissão de positrões
IGRA	Ensaio de deteção do interferon-gama
EULAR	Aliança Europeia de Associações de Reumatologia
UMA	Unidades Maço Ano
OTI	Organização Internacional do Trabalho
ANA	Antinuclear
TLC	Capacidade pulmonar total
DLCO	Capacidade de difusão do monóxido de carbono
PM6M	Prova de marcha de 6 minutos
NE	Não especificado
ACR	Colégio Americano de Reumatologia

1. Introdução

1.1. Pneumoconiose

A pneumoconiose representa uma doença profissional resultante da inalação e da deposição de pó de minerais e de outras substâncias inorgânicas no pulmão.

Pode ser dividida em diferentes categorias pelo tipo de partículas envolvidas ou pelo tipo de reação desencadeada. A sílica, o carvão, o asbesto e o talco provocam uma resposta inflamatória e fibrogénica enquanto o berílio e o cobalto promovem respetivamente uma resposta granulomatosa e associada a pneumonia de células gigantes. Já o ferro, o estanho e o bário são consideradas partículas benignas ou inertes.

1.2. Silicose

1.2.1. Etiologia

A silicose resulta da inalação de pequenas partículas de silício na forma de sílica “livre” cristalina (geralmente quartzo) ou eventualmente de silicatos, minerais que contêm dióxido de silício ligado a outros minerais como o talco.

Considerando que a sílica é o mineral mais abundante da crosta terrestre, as atividades que perturbam a camada mais externa da Terra ou que envolvem o uso e o processamento de rochas ou de areia potenciam a probabilidade de ocorrência de silicose. Incluem-se aqui inúmeras atividades: extração e trabalho em rochas, mineração, trabalho em pedreiras e em túneis, perfuração de poços, trabalho em indústrias de cerâmica e de materiais de construção, fabrico de vidro e de fertilizantes, decapagem com jato de areia, rebarbação e polimento de metais e de minerais com abrasivos que contêm sílica.

Os fatores major que influenciam a probabilidade de progressão para silicose englobam:

- Forma do silício: a exposição a formas cristalinas apresenta um risco mais elevado do que as formas impuras
- Características da superfície do material em contacto: a exposição a formas não revestidas configura um maior risco do que as formas revestidas
- Duração da exposição: a exposição prolongada confere um risco mais elevado do que a exposição a curto prazo
- Intensidade da exposição: a exposição mais intensa representa um maior risco do que a exposição de menor intensidade

- Velocidade da inalação: a exposição imediatamente após o fracionamento do material em contacto detém um risco mais elevado do que a exposição tardia, provavelmente por potenciar a formação de radicais livres

1.2.2. Fisiopatologia

Inicialmente, as partículas de sílica ultrapassam os mecanismos de defesa mucociliar presentes nas vias aéreas superiores, depositando-se nos bronquíolos respiratórios e nos alvéolos onde desenvolvem a sua ação patogénica.

De uma forma geral, existem cinco fenómenos que contribuem para o ciclo de lesão e de cicatrização induzido pela sílica:

- Citotoxicidade direta
- Produção de espécies reativas de oxigénio e de nitrogénio
- Secreção de citocinas e de quimiocinas
- Produção de fatores fibróticos
- Morte celular por apoptose

A citotoxicidade direta das partículas de sílica ocorre devido à peroxidação dos lipídios constituintes da membrana das células broncoalveolares com posterior rutura. As células lesadas, por sua vez, libertam enzimas intracelulares para o espaço intersticial, contribuindo ainda mais para a lesão tecidual com cicatrização ou destruição dos septos alveolares.

No segundo mecanismo, a sílica induz, nos macrófagos, a ativação da produção de espécies reativas de oxigénio como o superóxido e o peróxido de hidrogénio e de espécies reativas de nitrogénio tal como o óxido de nítrico.

O stress oxidativo gerado pela sílica também é evidenciado pelo aumento da expressão de algumas enzimas antioxidantes, a fim de tentar recuperar o equilíbrio homeostático.

O stress oxidativo provocado pela sílica desencadeia o terceiro mecanismo: a estimulação da secreção de fatores de transcrição específicos, como o NF-kB e o AP-1, para a produção de citocinas e de quimiocinas pelas células residentes e, posteriormente, pelas células recrutadas. As principais citocinas e quimiocinas incluem o fator ativador de plaquetas (PAF), o fator de necrose tumoral (TNF)- α , a interleucina (IL)-1 β , a IL-6, a proteína inflamatória de macrófagos (MPI)-1 e 2 e os derivados do ácido araquidónico como os leucotrienos.

Silicose e síndrome de Sjögren

Tendo em conta que os antagonistas do recetor da IL-1 β e os anticorpos anti-TNF- α reduzem a fibrose pulmonar induzida pela sílica, considera-se que tanto a IL-1 β como o TNF- α sejam responsáveis pela ativação dos fibroblastos, essencial no desenvolvimento do processo patológico da pneumoconiose.

Já o PAF, a MPI-1 e 2, o leucotrieno B₄ e a IL-6 agem na reação inflamatória da silicose como quimiocinas para outros tipos celulares como os neutrófilos, os quais são recrutados para o espaço extracelular e ativados para a produção de espécies reativas.

O quarto mecanismo envolvido no ciclo de lesão e de cicatrização corresponde à produção de fatores fibróticos pelos macrófagos e pelas células recrutadas durante o processo inflamatório, sob a influência dos fatores de transcrição NF- κ B e AP-1, do TGF- β , do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF)-1, do fator de crescimento de fibroblastos (FGF) e da IL-10.

O TGF- β apresenta múltiplos papéis no processo fibrótico da silicose, já que exerce quimiotaxia sobre os monócitos e os neutrófilos e atua como estímulo mitogénico para os fibroblastos, além de regular positivamente os genes envolvidos na biossíntese de colagénio e negativamente os genes de proteases como a catepsina K.

O PDGF, o IGF-1 e o FGF ativam a proliferação de fibroblastos e controlam o crescimento dos pneumócitos do tipo II.

A IL-10 limita o recrutamento das células inflamatórias e a atividade dos mediadores pró-inflamatórios, além de estabilizar as células T auxiliares (Th)₁₇, que potenciam a inflamação na silicose. Contudo, contribui para o aumento da produção de TGF- β e para a diminuição da síntese da prostaglandina (PG)E₂ com efeito pró-fibrótico.

O quinto mecanismo, a morte celular por apoptose, resulta da produção dos radicais livres, que leva à disfunção mitocondrial e ao aumento subsequente da expressão genética dos recetores de morte ou dos respetivos ligantes, como o TNF- α e o ligante de Faz (FasL), com posterior ativação das caspases 9 e 3 e fragmentação do ácido desoxirribonucleico (DNA).

Salienta-se que a morte celular programada constitui um mecanismo essencial para a eliminação das células lesadas e para a sobrevivência das populações celulares nos tecidos. Por exemplo, ainda que a apoptose promova o recrutamento de células inflamatórias, a fagocitose das células afetadas induz a secreção de PGE pelos macrófagos com consequente supressão da produção de óxido nítrico e do estado pró-inflamatório.

1.2.3. Formas de manifestação clínica

De acordo com o tipo de partícula inalada, o tempo e a carga de exposição, a silicose pode ser classificada em três formas: crônica, acelerada e aguda.

1.2.3.1. Silicose crônica

A silicose crônica resulta da exposição a concentrações baixas de sílica por um longo período, geralmente por mais de 10 anos.

Em termos radiológicos, identifica-se pela presença de opacidades arredondadas e de dimensões reduzidas, predominantemente nos lobos superiores, em conjugação com linfadenopatia hilar e mediastínica calcificada. Pode ser classificada em simples ou complicada, com fibrose pulmonar maciça progressiva.

Os indivíduos podem apresentar-se assintomáticos ou geralmente com tosse e dispneia de grau moderado.

1.2.3.2. Silicose acelerada

A silicose acelerada advém da inalação de partículas de sílica em concentrações elevadas, manifestando-se num período que varia de 5 a 10 anos.

Radiologicamente, assemelha-se à silicose simples, evoluindo frequentemente para fibrose maciça progressiva.

Caracteriza-se por um início agudo de tosse seca e de dispneia.

1.2.3.3. Silicose aguda

A silicose aguda tem origem na exposição à sílica também em concentrações elevadas, contudo manifesta-se rapidamente, num período de semanas a anos.

Radiologicamente, distingue-se por opacificação difusa do espaço alveolar, mimetizando um contexto de edema pulmonar.

Caracteriza-se por um início abrupto de tosse, de dispneia e de uma sensação de aperto torácico, que podem evoluir para insuficiência respiratória, geralmente agravada por infecções bacterianas.

1.2.4. Diagnóstico

O diagnóstico da silicose engloba:

- História ocupacional de exposição à sílica
- Radiografia ou tomografia computadorizada (TC) do tórax
- Por vezes, biópsia tecidual para confirmação

O processo de diagnóstico diferencial envolve frequentemente exames complementares adicionais, especificamente para distinguir a silicose pulmonar da tuberculose pulmonar ou do cancro do pulmão:

- Cultura de expectoração
- Broncoscopia com análise microbiológica e citológica do lavado broncoalveolar
- Biópsia pulmonar
- Tomografia por emissão de positrões (PET) para identificação de lesões metabolicamente ativas que necessitem de avaliação citohistológica

1.2.5. Tratamento

O tratamento aplicado nos doentes com silicose é fundamentalmente sintomático, uma vez que não existem intervenções com benefício prognóstico efetivo.

As opções mais frequentemente aplicadas incluem os medicamentos broncodilatadores associados ou não a corticoides inalados, para controlo da dispneia e da tosse.

O uso sistémico de glucocorticoides é menos usual, essencialmente pelos efeitos secundários associados, metabólicos e infecciosos. Como tal, são reservados para casos específicos de insuficiência respiratória e de progressão acelerada da doença.

Note-se que os doentes com insuficiência respiratória podem ainda beneficiar de oxigenoterapia ou mesmo de ventilação não invasiva ajustada. Neste contexto, o transplante pulmonar é uma opção na doença terminal.

1.2.6. Prevenção

As intervenções preventivas mais efetivas para a silicose ocorrem essencialmente a nível primordial e primário. Deve ter-se em conta o uso de abrasivos que não contenham sílica ou, não sendo isso possível, deve apostar-se na supressão da poeira e na ventilação dos espaços de trabalho. Note-se que as máscaras respiratórias propiciam uma proteção ineficaz, pelo que não constituem uma das soluções mais adequadas.

A nível da prevenção secundária, recomenda-se a vigilância dos trabalhadores expostos com questionários respiratórios, espirometrias e radiografias torácicas (menos consensual).

Outras medidas preventivas incluem a cessação do tabagismo e a vacinação antipneumocócica e contra o vírus influenza.

Para além disso, os médicos devem atender ao risco de tuberculose e de infeções micobacterianas não tuberculosas nos indivíduos expostos à sílica, nomeadamente nos mineiros.

Neste sentido, os indivíduos expostos à sílica devem realizar o ensaio de deteção do interferon-gama (IGRA)¹ anualmente.

De realçar que os indivíduos que apresentam um teste positivo para tuberculose latente devem ser tratados com isoniazida em regime de quimioprofilaxia durante 9 meses.

1.3. Síndrome de Sjögren

A ocorrência de doenças autoimunes como a esclerose sistémica, a artrite reumatoide, o lúpus eritematoso sistémico, a vasculite sistémica e renal e a síndrome de Sjögren é maior em indivíduos expostos à sílica (com ou sem silicose), com um risco médio cinco vezes superior ao risco da população de indivíduos não expostos.

Existem duas formas de doença: a primária e a secundária. A síndrome de Sjögren primária ocorre na ausência de outras doenças autoimunes concomitantes enquanto a síndrome de Sjögren secundária surge associada a doenças autoimunes como a artrite reumatoide, o lúpus eritematoso sistémico, a poliomiosite, a esclerose sistémica e a tiroidite.

1.3.1. Etiologia

A síndrome de Sjögren é uma doença autoimune de causa ainda desconhecida.

No entanto, as infeções por vírus e outros fatores ambientais podem contribuir eventualmente para o seu desenvolvimento.

¹ O teste IGRA é capaz de identificar a doença na fase latente, possibilitando o tratamento precoce e evitando que a infeção se manifeste.

Existem também fatores hormonais e genéticos bem estabelecidos. Existe um nítido predomínio no sexo feminino e uma maior probabilidade de familiares de doentes com síndrome de Sjögren apresentarem anomalias autoimunes ou de desenvolverem a doença.

1.3.2. Fisiopatologia

A síndrome de Sjögren decorre da infiltração linfocítica das glândulas exócrinas, nomeadamente as glândulas lacrimais e as glândulas salivares (síndrome sicca).

A proliferação das células inflamatórias e a produção de citocinas contribuem respetivamente para a diminuição do diâmetro dos ductos secretores e para a lesão e atrofia das glândulas.

Contudo, a síndrome de Sjögren pode ainda afetar outras partes do organismo - músculos, articulações, pele, rins, genitais, pulmões, coração, células sanguíneas, tiroide, estômago, fígado, pâncreas, nervos e cérebro – originando, consoante os órgãos envolvidos, diversos sinais e sintomas.

1.3.3. Manifestações

1.3.3.1. Manifestações oculares

A xeroftalmia refere-se a alterações na quantidade ou na composição das lágrimas, traduzindo-se subjetivamente por ardor, prurido, sensação de areia ou de corpo estranho e fotofobia.

Frequentemente surge dilatação das glândulas lacrimais, infeções oculares e blefarite, podendo ainda ocorrer lesões mais graves como queratite, queratoconjuntivite (queratoconjuntivite sicca) e úlceras da córnea.

1.3.3.2. Manifestações orais

A xerostomia - diminuição ou modificação do fluxo salivar - traduz-se em queixas de sensação de queimadura da boca ou em queixas de disfagia, particularmente para alimentos sólidos, sendo frequentemente necessária a ingestão simultânea de líquidos.

Há tendência para o desenvolvimento de cáries, de estomatite, de alterações do hálito e de anomalias do paladar.

Um achado relevante é o aumento do volume das glândulas salivares em 60% dos doentes (glândulas parótidas, sublinguais e submandibulares).

As estruturas mucosas adjacentes à cavidade oral e também detentoras de glândulas, isto é, a nasofaringe, a orofaringe, os seios perinasais e os ouvidos podem da mesma forma ser envolvidas, originando tosse seca irritativa, rouquidão, secreções espessas, sinusite e eczema do canal auditivo externo.

1.3.3.3. Manifestações músculo-esqueléticas

As manifestações músculo-esqueléticas são as manifestações extraglandulares mais frequentes, podendo preceder os sintomas de disfunção glandular.

Geralmente, ocorre polimialgia, poliomiosite, artralgia, rigidez matinal e artrite predominantemente localizada nos punhos, nas articulações dos dedos, nos joelhos e nos tornozelos.

1.3.3.4. Manifestações cutâneas

As manifestações cutâneas podem estar relacionadas com o envolvimento das glândulas sebáceas, originando xerose ou xeroderma (secura da pele) e expressando-se com prurido, descamação e alterações da pigmentação.

O envolvimento das glândulas sudoríparas leva à diminuição da sudorese. Por atingimento das glândulas apócrinas, diminui a secreção de substâncias odoríferas.

Alguns casos de alopecia têm também sido relatados.

Para além disso, o envolvimento dos vasos da pele atinge 20 a 30% dos doentes com vasculite, púrpura palpável, petéquias, urticária crónica e nódulos subcutâneos. Também podem aparecer lesões de eritema multiforme, paniculite necrotizante, enfartes cutâneos, úlceras e gangrena.

Em cerca de 20 a 35% dos casos surge o fenómeno de Raynaud, podendo preceder vários anos a instalação típica da síndrome de Sjögren.

1.3.3.5. Manifestações do aparelho urinário

A acidose tubular renal distal e a nefrite intersticial são algumas das situações mais comuns, podendo evoluir para litíase renal e diminuição da função renal.

1.3.3.6. Manifestações genitais

A secura vaginal pode originar dispareunia com dificuldades nas relações sexuais.

1.3.3.7. Manifestações pulmonares

Habitualmente as manifestações pulmonares têm pouca expressão clínica e a progressão é lenta.

A tosse seca é a queixa mais comum, podendo ocorrer mais raramente traqueíte sicca, alveolite linfocítica, pneumonia intersticial linfocítica ou bronquiolite obliterante.

1.3.3.8. Manifestações cardíacas

Embora não haja evidência clara de envolvimento cardíaco, pode surgir pericardite, com espessamento pericárdico, alteração da função do ventrículo esquerdo e miocardite.

1.3.3.9. Manifestações hematológicas

Podem surgir diversas manifestações hematológicas, tais como anemia de doenças crônicas, anemia autoimune, trombocitopenia autoimune e leucopenia.

Os doentes com síndrome de Sjögren têm ainda um risco aumentado, porém raro, de desenvolver linfoma. Em associação com o linfoma pode surgir anemia aplásica e síndrome mielodisplásica.

1.3.3.10. Manifestações do aparelho digestivo

As manifestações do aparelho digestivo traduzem-se em disfagia, devido à secura das mucosas faríngea e esofágica, bem como em alterações da motilidade esofágica, náuseas, epigastralgias e dispepsia.

Menos frequentemente ocorre gastrite atrófica com acloridria, hepatomegalia, quadros clínicos semelhantes a cirrose biliar primária, pancreatite aguda ou crônica e má absorção dos alimentos.

1.3.3.11. Manifestações neurológicas

No decurso da doença pode surgir neuropatia dos pares cranianos, nomeadamente do nervo trigêmeo e do nervo ótico, ocasionando essencialmente alterações visuais.

Para além disso, podem ocorrer outras alterações neurológicas: neuropatia sensitiva, neuropatia autonómica fruste, mielopatia e vasculite do sistema nervoso central, a qual pode originar sinais neurológicos focais ou difusos com compromisso da força muscular e da sensibilidade da pele, cefaleias, convulsões e síncope.

1.3.3.12. Manifestações psiquiátricas

Podem surgir várias alterações psiquiátricas como alterações do humor, psicose, demência e crises de pânico.

1.3.3.13. Outras manifestações

A fadiga, a febre sem causa aparente e as perturbações de sono são algumas de outras manifestações que podem ocorrer na síndrome de Sjögren.

1.3.4. Diagnóstico

O diagnóstico baseia-se fundamentalmente nos achados clínicos em conjugação com os resultados dos exames imagiológicos, histológicos e laboratoriais.

A abordagem diagnóstica da alteração quantitativa ou qualitativa da produção de lágrimas pode ser realizada através do teste de Schirmer. O teste consiste na colocação de uma tira de papel de filtro sobre ambas as pálpebras inferiores durante cerca de cinco minutos. A produção lacrimal é quantificada pela medida do papel de filtro que ficou húmida. Um resultado inferior a 5 mm é sugestivo de secura das mucosas.

A produção salivar pode ser avaliada por cintigrafia das glândulas salivares ou por sialometria. Não obstante, na prática clínica, recorre-se sobretudo à avaliação imagiológica das glândulas salivares por intermédio da ecografia ou da ressonância magnética.

Pode ainda existir positividade para os anticorpos anti-Ro/SSA com ou sem a presença de anticorpos anti-LA/SSB.

Ou seja, o diagnóstico pressupõe a evidência de disfunção glandular, alterações autoimunes e exclusão de outras causas para a disfunção das glândulas (critérios de diagnóstico específicos apresentados no anexo 1).

1.3.5. Tratamento

Embora não haja cura para a síndrome de Sjögren, existem tratamentos que aliviam os sintomas e previnem as complicações decorrentes da secura das mucosas. Dependendo dos órgãos envolvidos diversos tratamentos estão indicados.

As recomendações da Aliança Europeia de Associações de Reumatologia (EULAR) compreendem a utilização de terapias tópicas oculares (gotas de lágrimas artificiais, anti-inflamatórios não esteroides, corticosteroides, ciclosporina e gotas de soro lacrimal) e orais (substitutos da saliva), de agonistas muscarínicos orais (pilocarpina e cevimelina), de

Silicose e síndrome de Sjögren

hidroxicloroquina, de glucocorticoides orais, de agentes imunossupressores sintéticos (ciclofosfamida, azatioprina, metotrexato, leflunomida e micofenolato) e de terapias biológicas (rituximab, abatacept e belimumab).

Na verdade, embora o papel dos agentes biológicos seja promissor, ainda não existem ensaios clínicos aleatórios duplamente cegos que comprovem a sua eficácia.

Silicose e síndrome de Sjögren

2. Objetivos

Atendendo ao facto de a silicose ser reconhecida como a principal causa de invalidez entre as doenças respiratórias ocupacionais, o presente trabalho tem como primeiro objetivo a integração dos conhecimentos mais recentes e relevantes acerca dos mecanismos etiológicos e patofisiológicos envolvidos e ainda da heterogeneidade clínico-patológica e das hipóteses terapêuticas de que se dispõe atualmente, de modo a desenvolver melhores meios de prevenção e diagnóstico, bem como terapêuticas mais eficazes.

O segundo propósito do trabalho diz respeito à identificação e ao estudo de casos referentes à coexistência de silicose e de doenças autoimunes, especificamente a síndrome de Sjögren, num mesmo doente.

O terceiro e último objetivo prende-se com a compreensão da correlação entre os fatores ambientais e a desregulação autoimune, neste caso em particular da ativação crónica das células T pela exposição à sílica.

Silicose e síndrome de Sjögren

3. Materiais e métodos

A revisão sistemática baseou-se na leitura integral de artigos presentes em várias bases de dados: PubMed, Academic Search Complete, MEDLINE Complete, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews e Cochrane Methodology Register, Cochrane Clinical Answers.

Para a PubMed, numa fase inicial, procurou-se por termos como “silicosis” e “Sjögren’s syndrome” (5 resultados) e, numa fase posterior, pesquisou-se por conceitos como “silicosis” e “autoimmunity” (101 resultados). Em ambas as etapas, os resultados foram limitados a textos integrais, em inglês e português, publicados desde o ano de 2000 até ao ano de 2022.

Para as restantes bases de dados, na pesquisa avançada, procurou-se por termos como “silicosis” ou “pneumoconiosis” e “Sjögren’s syndrome” ou “autoimmune diseases” (33 resultados). Os resultados foram restringidos a publicações datadas de 2000 a 2022 com texto integral em inglês e português.

Das publicações obtidas, tendo presente os objetivos do trabalho, foram selecionados 13 artigos.

Para além da análise dos artigos, foi investigada a possibilidade de um caso de silicose associado a uma doença autoimune no CHCUB, na Covilhã. Foi apurado apenas um caso de um indivíduo do sexo masculino, com início no ano de 2022, tendo sido recolhida toda a informação clínica relevante para o trabalho.

Silicose e síndrome de Sjögren

4. Resultados

4.1. Estudo de casos de associação de silicose pulmonar com síndrome de Sjögren

Tendo por base os materiais e os métodos previamente definidos, foram encontrados apenas 7 casos na literatura, ao qual se adiciona o caso identificado no CHUCB.

Os casos apresentados referem-se exclusivamente a indivíduos do sexo masculino, com idade média de 55 anos, expostos a partículas de sílica num contexto profissional por um período médio de 26 anos.

4.1.1. Caso publicado por Rosenman KD et al (1999)

Um dos artigos analisados incluiu a revisão de 583 casos de silicose reportados a todos os hospitais de cuidados intensivos no estado de Michigan durante o período de 1985 a 1995. Para 120 dos casos relatados, não havia informações clínicas disponíveis para estudo. Entre os 463 casos restantes, havia 26 indivíduos do sexo masculino com uma doença do tecido conjuntivo associada – 24 com artrite reumatoide, 1 com esclerodermia e 1 com lúpus eritematoso sistémico.

A relação entre a silicose e as doenças autoimunes diagnosticadas era independente da raça, da idade, da forma de exposição à sílica, do tempo de contacto com o mineral, da exposição ao tabaco, da presença ou da ausência de tuberculose, da possibilidade de uma candidatura ao seguro de compensação dos trabalhadores e da apresentação das estruturas pulmonares na radiografia torácica (como apresentado na tabela 1).

Silicose e síndrome de Sjögren

Tabela 1 – Comparação entre os doentes com diagnóstico de silicose isolada e associada a doenças do tecido conjuntivo, Michigan 1985–1995.

	Presença de doença do tecido conjuntivo		Ausência de doença do tecido conjuntivo	
	#	%	#	%
Raça caucasiana	14	(53,8)	236	(54,3)
Raça negra	12	(46,2)	188	(43,2)
Ano de nascimento (< 1930)	21	(80,8)	384	(87,9)
Trabalhador numa fundição	21	(84,0)	329	(75,5)
Trabalhador num estaleiro	8	(40,0)	102	(32,6)
Exposição à sílica (> 20 anos)	16	(61,5)	309	(72,4)
Hábitos tabágicos	17	(68,0)	316	(73,0)
Tuberculose	5	(22,7)	72	(19,6)
Candidatura a seguro de compensação dos trabalhadores	6	(60,0)	94	(55,6)
Fibrose maciça progressiva na radiografia torácica	12	(46,2)	138	(31,6)

Silicose e síndrome de Sjögren

- Identificação: homem de origem africo-americana e de 50 anos de idade
- Hábitos tabágicos: ex-fumador (< 54 Unidades Maço Ano, UMA)
- Clínica: dispneia, xerostomia, rigidez articular matinal com duração ≥ 1 hora e inchaço das articulações dos joelhos
- Radiografia torácica: alterações compatíveis com silicose crónica simples 2/1 na classificação internacional da Organização Internacional do Trabalho, OTI, de radiografias de pneumoconioses (apresentada no anexo 2)
- Teste de Mantoux: negativo
- Autoimunidade: fator reumatoide com título $> 1:280$ e anticorpos antinucleares (ANA) com título $> 1:640$
- Diagnóstico: silicose crónica simples + síndrome de Sjögren secundário (associada a artrite reumatoide)

4.1.2. Caso publicado por Plavsic A et al (2015)

Um dos artigos revistos incidia sobre um caso, verificado na Sérvia, de síndrome de Sjögren decorrente dos mecanismos imunológicos envolvidos na silicose.

- Identificação: homem de 53 anos de idade
- Ocupador profissional: moldador
- Antecedentes pessoais: HTA
- Hábitos tabágicos: ex-fumador
- Hábitos alcoólicos: consumidor ávido
- Clínica: dispneia, tosse, fadiga crescente e picos febris ocasionais com 2 anos de evolução e síndrome sicca com 3 meses de evolução
- Radiografia torácica: padrão micronodular com opacidades confluentes predominantes no andar médio direito e superior esquerdo
- TC: formações micro e macronodulares coalescentes com calcificações e adenopatias mediastínicas calcificadas
- Função pulmonar: padrão restritivo
- Lavado broncoalveolar: negativo para células neoplásicas e infeções
- Autoimunidade: ANA positivos (HEp-2, anti-SSB e anti-SSA)
- Teste de Schimer: positivo
- Cintigrafia das glândulas salivares: redução da função das glândulas parótidas e das glândulas submandibulares
- Diagnóstico: silicose crónica complicada + síndrome de Sjögren crónica primário
- Tratamento: glucocorticoides + hidroxicloroquina

4.1.3. Caso publicado por Ziebelman A et al (2022)

- Identificação: homem de 52 anos de idade
- Ocupação profissional: pedreiro (exposição a mármore) durante mais de 20 anos
- Antecedentes pessoais: diabetes mellitus tipo II
- Hábitos tabágicos: fumador ativo
- Clínica: poliartralgias com 7 meses de evolução, fenómeno de Raynauld, ulcerações digitais e xerostomia e dispneia moderada com 1 ano de evolução
- Radiografia torácica: consolidação no lobo superior direito
- TC torácica: fibrose apical bilateral, tração hilar superior, adenopatias mediastínicas e hilares com calcificações “em casca de ovo”
- Função pulmonar: padrão restritivo
- Autoimunidade: anticorpos ANA positivos (anti-SSA, anti-SSB e anti-ScL 70 positivos)
- Diagnóstico: silicose crónica complicada + síndrome de Sjögren secundário (associada a esclerose sistémica)
- Tratamento: metotrexato (10 mg/semana) + prednisona (5 mg/dia)

4.1.4. Caso publicado por Ferreira PG de S et al (2014)

- Identificação: homem de 75 anos de idade
- Ocupação profissional: soldador (uso de jato de areia) durante 35 anos
- Clínica: dispneia de esforço (mMRC II/III) e tosse seca com 3 anos evolução, lesões cutâneas descamativas, fenómeno de Raynauld, síndrome sicca e perda de peso (5 kg)
- Radiografia torácica: alterações reticulares bilaterais
- TC torácica: adenopatias mediastínicas com calcificação “em casca de ovo”, reticulação interlobular, bronquiectasias de tração, espessamento septal, áreas em vidro despolido, consolidação alveolar com distribuição peribroncovascular e áreas de espessamento pleural
- Função pulmonar: padrão restritivo de grau moderado (capacidade pulmonar total, TLC, 64,6% da prevista), redução moderada da capacidade de difusão do monóxido de carbono (DLCO) (51,2% da prevista), prova de marcha de 6 minutos² (PM6M) com dessaturação de 5%

² Na prova de marcha de 6 minutos é determinada a distância máxima percorrida, num ritmo de passada acelerado, durante 6 minutos, numa superfície plana e rígida. Com isto, é possível realizar uma avaliação objetiva da capacidade física funcional de cada indivíduo.

Silicose e síndrome de Sjögren

- Lavado broncoalveolar: predomínio linfocítico (40%), microbiologia negativa e elevados níveis de sílica, cobre, cobalto, crómio, rubídio, molibdénio e zinco
- Biópsia pulmonar: proliferação de fibroblastos e partículas birrefringentes sugestivas de silicatos
- Autoimunidade: anticorpos ANA positivos (anti-SSA60 e anti-SSB)
- Teste Schimmer: positivo
- Diagnóstico: pneumoconiose de partículas mistas (sílica, metais pesados e asbestos) + síndrome de Sjögren primário
- Tratamento: prednisona 0,5 mg/Kg durante 4 meses
- Evolução: melhoria clínica

4.1.5. Caso publicado por Astudillo L et al (2003)

- Identificação: homem de 72 anos de idade
- Ocupação profissional: técnico dentário (exposição a material protético com sílica) durante 46 anos
- Clínica: perda de peso (4Kg/3meses), cansaço, síndrome sicca, artralgias, tosse seca e fenómeno de Raynauld
- Radiografia torácica: padrão intersticial bilateral
- TC torácica: espessamento interlobular, bronquiectasias de tração, micronódulos nos lobos superiores e adenopatias mediastínicas
- Função pulmonar: padrão restritivo e DLCO 30% do previsto
- Lavado broncoalveolar: predomínio linfocítico, partículas sílica e antracose
- Autoimunidade: anti-SSA positivo
- Teste de Shimer: positivo
- Biópsia das glândulas salivares: infiltrado linfocítico
- Diagnóstico: silicose crónica simples + síndrome de Sjögren primário
- Tratamento: hidroxiquina 400 mg/dia durante 2 meses
- Evolução: melhoria clínica

4.1.6. Caso publicado por Asenjo MM et al (2019)

- Identificação: homem de 36 anos de idade
- Ocupação profissional: corte de pedra ornamental durante 20 anos
- Hábitos tabágicos: fumador ativo (5 UMA)
- Clínica: artralgias de características mecânicas, dispneia de esforço moderada e síndrome sicca

Silicose e síndrome de Sjögren

- TC torácica: adenopatias mediastínicas e hilares, padrão micronodular difuso com predomínio nos lobos superiores
- Função pulmonar: normal
- Autoimunidade: anticorpos ANA positivos (anti-SSA e anti-SSB)
- Teste de Schimer: positivo
- Cintigrama das glândulas salivares: disfunção moderada a grave das glândulas parótidas e das glândulas submaxilares
- Diagnóstico: silicose crónica simples + síndrome de Sjögren primário
- Tratamento: prednisona + hidroxicloroquina
- Evolução: melhoria clínica

4.1.7. Caso publicado por Yi M-K et al (2016)

- Identificação: homem de 54 anos de idade
- Ocupação profissional: trabalhador numa empresa metalúrgica (polimento com areia) durante 25 anos
- Hábitos tabágicos: ex-fumador (> 25 UMA)
- Hábitos alcoólicos: ex-consumidor ávido
- Clínica: dispneia de esforço e tosse com 2 meses de evolução, xerofthalmia com vários meses de evolução, xerostomia e disfagia para líquidos
- Radiografia torácica: opacidades bilaterais nos lobos inferiores
- TC torácica: reticulação e opacidades em vidro despolido
- Função pulmonar: padrão restritivo (TLC 67% do previsto)
- Biopsia pulmonar: padrão de pneumonia intersticial usual
- Autoimunidade: anticorpos ANA positivos (anti-SSA e anti-Scl 70 positivos)
- Teste de Shirmer: duvidoso
- Cintigrama das glândulas salivares: redução da função salivar
- Diagnóstico: síndrome de Sjögren secundário (associada a esclerose sistémica)
- Tratamento: corticoide

4.1.8. Caso identificado no CHUCB (2022)

A investigação de associações semelhantes no CHUCB, na Covilhã, permitiu identificar um caso de silicose e de síndrome de Sjögren:

- Identificação: homem de 48 anos de idade
- Ocupação profissional: trabalhador numa empresa de polimento de mármore durante 30 anos
- Hábitos tabágicos: ex-fumador

Silicose e síndrome de Sjögren

- Clínica: cansaço aos esforços com 5 anos de evolução sem outras queixas respiratórias ou extrapulmonares e queratite bilateral
- Radiografia torácica: massas fibróticas bilaterais restringidas aos lobos superiores e adenopatia mediastínica calcificada
- Função pulmonar: sem alterações
- Lavado broncoalveolar: normal
- Autoimunidade: anticorpos ANA com título de 1/160 (anti-SSA e anti-Ro52 positivos)
- Teste de Schirmer: positivo
- Biópsia das glândulas salivares menores: infiltrado linfocítico
- Diagnóstico: silicose complicada + síndrome de Sjögren primário + leucemia linfocítica crónica negativa para malignidade ou infeção

Silicose e síndrome de Sjögren

Tabela 2.1. – Sistematização dos casos de silicose e de síndrome de Sjögren observados.

	Rosenman KD et al (1999)	Plavsic A et al (2015)	Ziebelman A et al (2022)	Ferreira PG de S et al (2014)
Identificação	♂ Afro- americano 50 anos	♂ 53 anos	♂ 52 anos	♂ 75 anos
Ocupação profissional	Não especificado (NE)	Moldador	Pedreiro (exposição a mármore) por mais de 20 anos	Soldador (uso de jato de areia) durante 35 anos
Antecedentes pessoais	NE	HTA	Diabetes mellitus tipo II	NE
Hábitos tabágicos	Ex-fumador (< 54 UMA)	Ex-fumador	Fumador ativo	NE
Hábitos alcoólicos	NE	Consumidor ávido	NE	NE
Clínica	Dispneia Xerostomia Artrite inflamatória	Dispneia Tosse Fadiga crescente Picos ocasionais de febre Síndrome sicca	Poliartralgias Fenômeno de Raynaud Ulcerações digitais Xerostomia Dispneia moderada	Dispneia de esforço Tosse seca Lesões cutâneas descamativas Fenômeno de Raynaud Síndrome sicca Perda de peso
Radiografia torácica	Alterações compatíveis com silicose crônica simples	Padrão micronodular com opacidades confluentes predominantes no andar médio direito e superior esquerdo	Consolidação no lobo superior direito	Alterações reticulares bilaterais
TC torácica	NE	Formações micro e macronodulares coalescentes com calcificações Adenopatias mediastínicas calcificadas	Fibrose apical bilateral Tração hilar superior Adenopatias mediastínicas e hilares com calcificações “em casca de ovo”	Adenopatias mediastínicas com calcificação “em casa de ovo” Reticulação interlobular Bronquiectasias de tração Espessamento septal Áreas em vidro despolido Consolidação alveolar com distribuição peribroncovascular Áreas de espessamento pleural
Função pulmonar	NE	Padrão restritivo	Padrão restritivo	Padrão restritivo de grau moderado

Silicose e síndrome de Sjögren

				Redução moderada da DLCO PM6M com dessaturação de 5%
Lavado broncoalveolar	NE	Negativo para células neoplásicas ou infecções	NE	Predomínio linfocítico Microbiologia negativa Elevados níveis de sílica, cobre, cobalto, crómio, rubídio, molibdénio e zinco
Biópsia pulmonar	NE	NE	NE	Proliferação de fibroblastos com Partículas birrefringentes sugestivas de silicatos
Teste de Mantoux	Negativo	NE	NE	NE
Autoimunidade	FR > 1:280 ANA > 1:640	HEp-2, anti-SSA e anti-SSB positivos	Anti-SSA, anti-SSB e anti-ScL 70 positivos	Anti-SSA60 e anti-SSB positivos
Teste de Shirmer	NE	Positivo	NE	Positivo
Cintigrafia dinâmica das glândulas salivares	NE	↓ Da função excretória das glândulas parótidas e das glândulas submandibulares	NE	NE
Biópsia das glândulas salivares	NE	NE	NE	NE
Diagnóstico	Silicose crónica simples + síndrome de Sjögren secundário	Silicose crónica complicada + síndrome de Sjögren primário	Silicose crónica simples + síndrome de Sjögren secundário	Pneumoconiose de partículas mistas + síndrome de Sjögren primário
Tratamento	NE	Glicocorticoides + hidroxicloroquina	Metotrexato + prednisona	Prednisona
Evolução	NE	NE	NE	Melhoria clínica

Silicose e síndrome de Sjögren

Tabela 2.2. – Sistematização dos casos de silicose e de síndrome de Sjögren observados.

	Astudillo L et al (2003)	Asenjo MM et al (2019)	Yi M-K et al (2016)	CHCUB (2022)
Identificação	♂ 72 anos	♂ 36 anos	♂ 54 anos	♂ 48 anos
Ocupação profissional	Técnico dentário durante 46 anos	Corte de pedra ornamental durante 20 anos	Trabalhador numa empresa metalúrgica durante 25 anos	Trabalhador numa empresa de polimento de mármore durante 30 anos
Antecedentes pessoais	NE	NE	NE	NE
Hábitos tabágicos	NE	Fumador ativo (5 UMA)	Ex-fumador (> 25 UMA)	Ex-fumador
Hábitos alcoólicos	NE	NE	Ex-consumidor ávido	NE
Clínica	Perda de peso Cansaço Síndrome sicca Artralgias Tosse seca Fenómeno de Raynauld	Artralgias de características mecânicas Dispneia de esforço moderada Síndrome sicca	Dispneia de esforço Tosse Síndrome sicca Disfagia para líquidos	Cansaço aos esforços Queratite bilateral
Radiografia torácica	Padrão intersticial bilateral	NE	Opacidades bilaterais nos lobos inferiores	Massas fibróticas bilaterais restringidas aos lobos superiores Adenopatia mediastínica calcificada
TC torácica	Espessamento interlobular Bronquiectasias de tração Micronódulos nos lobos superiores Adenopatias mediastínicas	Adenopatias mediastínicas e hilares Padrão micronodular difuso com predomínio nos lobos superiores	Reticulação Opacidades “em vidro despolido”	NE
Função pulmonar	Padrão restritivo DLCO 30% do previsto	Normal	Padrão restritivo	Normal
Lavado broncoalveolar	Predomínio linfocítico Partículas sílica Antracose	NE	NE	Normal
Biópsia pulmonar	NE	NE	Padrão de pneumonia intersticial usual	NE

Silicose e síndrome de Sjögren

Teste de Mantoux	NE	NE	NE	NE
Autoimunidade	Anti-SSA positivo	Anti-SSA e anti-SSB positivos	Anti-SSA e anti-ScL 70 positivos	Anti-SSA e anti-Ro52 positivos
Teste de Shirmer	Positivo	Positivo	Duvidoso	Positivo
Cintigrafia dinâmica das glândulas salivares	NE	Disfunção moderada a grave das glândulas parótidas e das glândulas submaxilares	Redução da função salivar	NE
Biópsia das glândulas salivares	Infiltrado linfocítico	NE	NE	Infiltrado linfocítico
Diagnóstico	Silicose crónica simples + síndrome de Sjögren primário	Silicose crónica simples + síndrome de Sjögren primário	Síndrome de Sjögren secundário	Silicose crónica complicada + síndrome de Sjögren primário
Tratamento	Hidroxicloroquina	Prednisona + hidroxicloroquina	Corticoide	NE
Evolução	Melhoria clínica	Melhoria clínica	NE	NE

4.2. Estudo da relação entre a silicose e as doenças autoimunes

Um dos outros artigos debruçou-se sobre a investigação de alterações significativas no plasma e nos linfócitos periféricos de indivíduos diagnosticados com silicose, comparando os resultados com aqueles obtidos de indivíduos saudáveis.

Em relação à composição do plasma dos indivíduos com silicose, verificou-se que os níveis de FasL solúvel e de DcR3, com um efeito semelhante, eram superiores àqueles encontrados na amostra de controlo (plasma de indivíduos saudáveis). Note-se que a classe de Fas supracitada antagoniza a via extrínseca da apoptose. Paradoxalmente, descobriu-se que as moléculas inibitórias da via da apoptose mediada pelo Fas eram expressas num grau menor em relação aos indivíduos saudáveis. Estes resultados apontam para a existência de duas populações de células T com um diferencial em termos de tempo de sobrevivência.

Para além disso, foi ainda possível detetar diversos anticorpos no plasma dos indivíduos com silicose: anticorpos ANA, num título superior ao encontrado na amostra de controlo, anti-desmogleína, anti-caspase 8 e anti-CD95/FasL (induz a apoptose celular, via extrínseca).

Paralelamente, procedeu-se ao estudo com os linfócitos da periferia nas duas amostras representativas.

Inicialmente, foram realizadas três culturas distintas (A, B e C) com células T, selecionadas por CD4/CD25, provenientes tanto dos indivíduos doentes como dos indivíduos saudáveis (como apresentado na figura 1):

- Cultura A: autocélulas T periféricas + células mononucleares de sangue periférico alogénico com uma diminuição da resposta inibitória das células T4+ 25+ (supostas células T regulatórias) nos indivíduos com silicose
- Cultura B: autolinfócitos T periféricas + anticorpo anti-CD95/FasL, por um período de 12 horas, com maior velocidade de morte celular para as células dos indivíduos doentes

- **Cultura C:** células mononucleares de sangue periférico + partículas de sílica, durante 4 dias, com diminuição mais acentuada da resposta inibitória das células T regulatórias (Treg) dos indivíduos diagnosticados com sílica, resultando num menor rácio de células T CD4+ FoxP3+/células T CD4+ 25+ em relação aos indivíduos saudáveis (as células T efetoras ativadas adquirem o recetor CD 25, logo contribuem também para a população de linfócitos T CD4+ 25+)

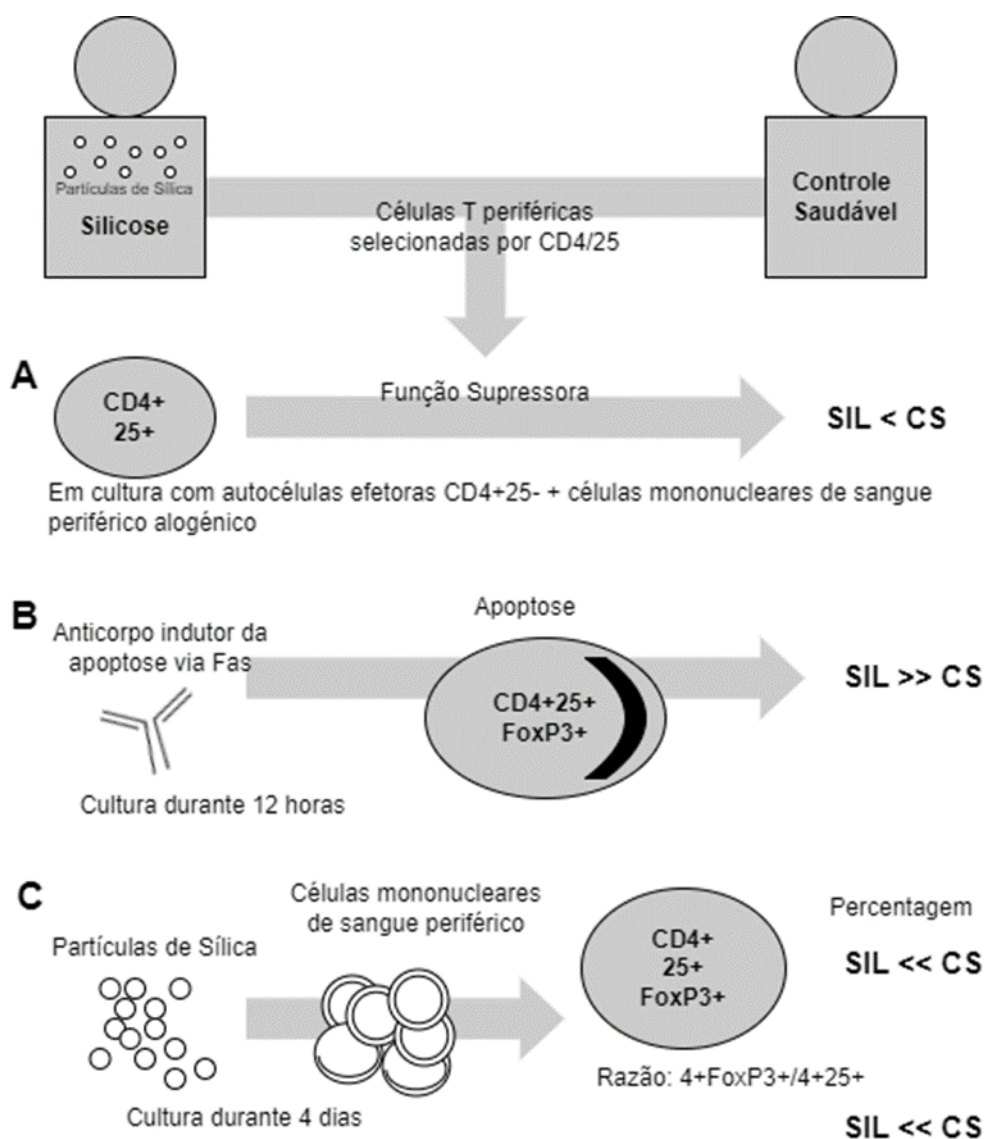


Figura 1 - Apresentação esquemática da (A) função inibitória da população de células T CD4+ 25+ periféricas (suposta função dos linfócitos Treg) em indivíduos com silicose (SIL) e em indivíduos saudáveis (CS), suprimida nos primeiros, (B) ocorrência de apoptose das células mononucleares do sangue periférico de SIL e de CS após cultura por 12 horas com um anticorpo indutor da morte celular programada via Fas, mais evidente nos linfócitos T regulatórios de SIL e (C) redução da população de células Treg quando as células mononucleares do sangue periférico de SIL e de CS são cultivadas com partículas de sílica in vitro durante 4 dias, mais visível nos linfócitos T regulatórios dos indivíduos diagnosticados com silicose, verificando-se um menor rácio de CD4+ FoxP3+/CD4+ 25+ em SIL.

Adaptado de Lee S et al (2012)

Silicose e síndrome de Sjögren

Avaliou-se ainda o estado de ativação das células T efectoras (CD4+ 25-) e dos linfócitos Treg (CD4+ 25+).

Para tal, determinou-se a expressão relativa de marcadores específicos celulares: CD69 para as células T efectoras, FoxP3, CTLA-4 e CD95/FasL para os linfócitos Treg e PD-1 para as duas populações de linfócitos.

Para além disso, recorreu-se a uma terceira amostra de indivíduos com esclerose sistémica para o estudo comparativo da expressão relativa do recetor solúvel de IL-2.

Verificou-se que (como apresentado na figura 2):

- A expressão de CD69 é superior nas células T efectoras dos indivíduos com silicose
- A expressão de PD-1 é maior nas duas populações de linfócitos T dos indivíduos diagnosticados com silicose, mais evidente nas células Treg
- A expressão de CD95/FasL é superior nos linfócitos T regulatórios dos mesmos indivíduos
- A expressão molecular do recetor solúvel de IL-2 é significativamente maior na silicose e ainda na esclerose sistémica
- A expressão de FoxP3 e de CTLA-4 é superior nas células Treg dos indivíduos saudáveis

Silicose e síndrome de Sjögren

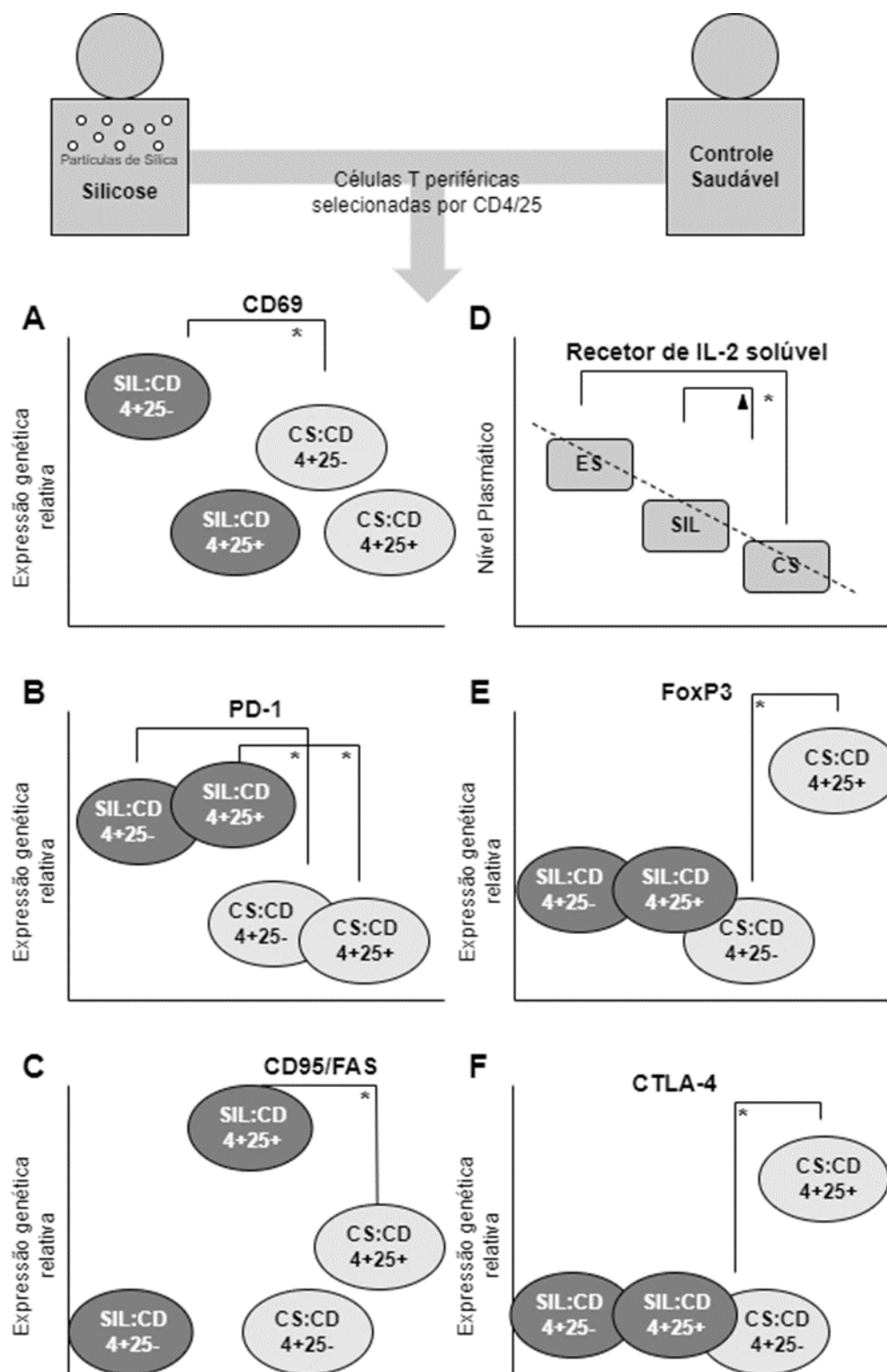


Figura 2 - Apresentação esquemática da alteração da expressão gênica: expressão de moléculas nas células T periféricas CD4⁺25⁺ e CD4⁺25⁻ e expressão dos níveis plasmáticos do recetor de interleucina 2 em indivíduos com esclerose sistêmica (ES), SIL e CS. Expressão gênica de CD69 como um marcador precoce da ativação dos linfócitos T efetores no **painel A**, PD-1 como um marcador de ativação das células Treg e efetoras no **painel B** e expressão superficial de CD95/Fas como um marcador de ativação dos linfócitos T regulatórios no **painel C**. Níveis séricos do recetor de IL-2 entre os indivíduos com ES, SIL e CS no **painel D**. FoxP3 e CTLA-4 para expressão específica das células Treg respectivamente nos **painéis E e F**.

Adaptado de Lee S et al (2012)

Silicose e síndrome de Sjögren

5. Discussão dos resultados

A síndrome de Sjögren resulta da ativação do sistema imunitário com envolvimento das glândulas exócrinas e raramente de outros órgãos.

Embora a fisiopatologia da síndrome de Sjögren seja explicada por fatores genéticos e ambientais, os estudos até agora realizados incidem essencialmente sobre a influência do ambiente na patogénese das doenças autoimunes.

Os resultados desses estudos permitem afirmar que existe uma possível correlação entre a silicose e as doenças autoimunes, particularmente as doenças que afetam o tecido conjuntivo.

Embora os casos reconhecidos sejam raros, a exposição crónica às partículas de sílica pode comprometer a homeostasia do sistema imunitário, alterando a capacidade de autotolerância.

Consta-se que o risco é maior para patologias como a esclerose sistémica, o lúpus eritematoso sistémico e a artrite reumatoide. A associação da silicose com a síndrome de Sjögren é, de facto, rara. Isto porque os indivíduos expostos à sílica são maioritariamente do sexo masculino e a síndrome de Sjögren afeta sobretudo as mulheres. Para além disso, a xeroftalmia e a xerostomia quando associadas a manifestações sistémicas nem sempre são diagnosticadas como síndrome de Sjögren.

Nos casos relatados, as doenças do tecido conjuntivo que decorrem da exposição prolongada às partículas de sílica são evidentemente mais frequentes no sexo masculino, em provável relação com o contexto profissional mais tipicamente masculino. Não dependem da raça, da idade, da forma de exposição à sílica, do tempo de contacto com o mineral, da exposição ao tabaco, da presença ou da ausência de tuberculose, da possibilidade de uma candidatura ao seguro de compensação dos trabalhadores e da apresentação das estruturas pulmonares na radiografia torácica.

Nos casos analisados, o tratamento de primeira linha passou pela administração de corticosteroides. Todavia, dada a singularidade das associações relatadas, não existem ainda recomendações terapêuticas para o reequilíbrio do sistema imunitário.

Silicose e síndrome de Sjögren

Tendo em conta o mau prognóstico e complicações como o linfoma, deveriam ser estudadas possíveis relações farmacológicas com eficácia e eficiência reconhecidas.

Os estudos indicam que o contacto prolongado aos minerais de sílica promove alterações na composição do plasma com a produção (aparentemente) paradoxal de moléculas supressoras da morte celular e de autoanticorpos promotores da apoptose.

Paralelamente, a exposição crónica às partículas de sílica induz a modificação das células T efectoras e dos linfócitos Treg com realce para a diminuição da função inibitória do último tipo celular. Para além disso, constata-se que a proporção entre a expressão da molécula PD-1 nos linfócitos T regulatórios e nas células efectoras é superior nos indivíduos diagnosticados com silicose enquanto a via extrínseca da apoptose, mediada pelo complexo molecular CD95/FasL, é promovida nos linfócitos Treg.

As alterações supracitadas contribuem para a desregulação do sistema imunitário com diminuição da autotolerância e desenvolvimento de doenças autoimunes como é o caso da síndrome de Sjögren.

6. Conclusão

Conclui-se assim que a silicose pode influenciar negativamente a regulação do sistema imunitário, associando-se a doenças autoimunes – esclerodermia, lúpus eritematoso sistêmico e, menos frequentemente, síndrome de Sjögren.

A silicose resulta da inalação de pequenas partículas de silício na forma de sílica “livre” cristalina ou eventualmente de silicatos, responsáveis por um ciclo de lesão e de cicatrização celular.

A exposição prolongada favorece a formação de nódulos fibróticos clássicos que, com a eventual coalescência e aglomeração, evoluem para fibrose maciça. A restrição dos movimentos respiratórios afeta a eficácia das trocas gasosas, com provável cianose e insuficiência respiratória, agravada por infecções bacterianas e virais geralmente associadas. Dado o risco aumentado, preconiza-se a vacinação antipneumocócica e contra o vírus influenza.

Já a síndrome de Sjögren decorre da infiltração linfocítica das glândulas exócrinas, nomeadamente as glândulas lacrimais e as glândulas salivares (síndrome sicca). A xerofthalmia e a xerostomia são respetivamente assim algumas das manifestações clínicas reconhecidas.

No entanto, a qualidade de vida dos indivíduos diagnosticados com síndrome de Sjögren é afetada sobretudo pelos sinais e pelos sintomas que advêm de outros órgãos e sistemas - músculos, articulações, pele, rins, genitais, pulmões, coração, células sanguíneas, tireoide, estômago, fígado, pâncreas, nervos e cérebro.

Tendo em conta os estudos realizados até ao momento, o rastreio de sinais e de sintomas característicos das doenças autoimunes supracitadas, neste caso em particular da síndrome Sjögren, deveria ser considerado nos indivíduos expostos a partículas de minerais. Numa mesma linha de pensamento, a exposição individual e a ocupação profissional deveriam ser ponderadas nos indivíduos com diagnóstico prévio de uma ou mais doenças autoimunes.

Sendo a silicose uma doença profissional, seria igualmente importante apostar na divulgação e implementação de medidas preventivas. A título de exemplo:

Silicose e síndrome de Sjögren

- Conscientização dos trabalhadores acerca dos riscos de exposição à sílica e dos possíveis efeitos no organismo
- Demarcação e sinalização das áreas empoeiradas com sílica
- Recurso a abrasivos que não contenham sílica
- Uso de equipamentos de proteção individual (EPIs) eficazes
- Formação para a utilização correta dos EPIs
- Utilização de roupas de proteção descartáveis ou laváveis
- Manutenção de práticas de higiene pessoal adequadas
- Ventilação dos espaços de trabalho
- Monitorização do ar do ambiente
- Vigilância dos trabalhadores expostos à sílica com questionários acerca de possíveis sintomas respiratórios e exames complementares de diagnóstico, nomeadamente espirometria e radiografia torácica (menos consensual)

Bibliografia

1. Gutierrez TM, Garcia CSNB, Morales MM, Rocco PRM. Entendendo a fisiopatologia da silicose. *Pulmão RJ*. 2008;17(1):33-37.
2. Lopes-Pacheco M. Silicose: Mecanismos De Atuação Da Partícula De Sílica No Tecido Pulmonar. *Revista Interdisciplinar de Estudos Experimentais*. 2012;4:36-43.
3. Li T, Yang X, Xu H, Liu H. Early Identification, Accurate Diagnosis, and Treatment of Silicosis. *Canadian Respiratory Journal*. 25 de abril de 2022.
4. Krefft S, Wolff J, Rose C. Silicosis: An Update and Guide for Clinicians. *Clinics in Chest Medicine*. 1 de dezembro de 2020;41(4):709–22.
5. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Bombardieri S, et al. EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies. *Ann Rheum Dis* 2020; 79:3-18.
6. Rosenman KD, Moore-Fuller M, Reilly MJ. Connective Tissue Disease and Silicosis. *American Journal of Industrial Medicine*. abril de 1999;35(4):375–81.
7. Plavsic A, Miskovic R, Bolpacic J, Šuštran B, Peric-Popadic A, Bogic M. Sjögren's Syndrome and Silicosis – a Case Report. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. 15 de junho de 2015;3(2):326–30.
8. Ziebelman A, Raibman-Spector S, Gendelman O. Three's Company: Coexistence of Silicosis, Scleroderma, and Sjögren Syndrome in a Single Patient. *Case Reports in Rheumatology*. 27 de maio de 2022;1–5.
9. Ferreira PG de S, Ferreira AJCG, Carvalho LMR de, Luís AS. Mixed pneumoconiosis due to silicates and hard metals associated with primary Sjögren's syndrome due to silica. *J Bras Pneumol*. janeiro de 2014;40(1):92–5.
10. Okamoto M, Tominaga M, Shimizu S, Yano C, Masuda K, Nakamura M, et al. Dental Technicians' Pneumoconiosis: Mini-Review of a Neglected Work Related Disease. *Intern Med*. fevereiro de 2022;21(2):6–9.

11. Astudillo L, Sailer L, Ecoiffier M, Giron J, Couret B, Arlet-Suau E. Exposure to silica and primary Sjögren's syndrome in a dental technician. *Rheumatology (Oxford)*. outubro de 2003;42(10):1268–9.
12. Asenjo MM, Guerra JMM, Pérez CI, Paula, JMP de. Silicosis and Sjögren's Syndrome. *Archivos de Bronconeumologia*. 2019;55(10):536–549.
13. Yi M-K, Choi W-J, Han S-W, Song S-H, Lee D-H, Kyung SY, Han S-H. Overlap syndrome with Sjögren's syndrome and systemic sclerosis in a steel rolling mill worker: a case report. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. 2016;1-8.
14. Lee S, Hayashi H, Maeda M, Chen Y, Matsuzaki H, Takei-Kumagai N, Nishimura Y, Fujimoto W, Otsuki T. Environmental factors producing autoimmune dysregulation- Chronic activation of T cells caused by silica exposure. *Immunobiology*. julho de 2012;217(7):743–8.
15. Abigail LR. Silicose - Distúrbios pulmonares [Internet]. Manuais MSD edição para profissionais; maio de 2020 [consultado a 21 de dezembro de 2022]. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/ptpt/profissional/dist%C3%BArbios-pulmonares/doen%C3%A7as-pulmonares-ambientais/silicose>.
16. Nevares AM. Síndrome de Sjögren - Distúrbios dos tecidos conjuntivo e musculoesquelético [Internet]. Manuais MSD edição para profissionais; outubro de 2022 [consultado a 21 de dezembro de 2022]. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-pt/profissional/dist%C3%BArbios-dos-tecidos-conjuntivo-e-musculoesquel%C3%A9tico/doen%C3%A7as-reum%C3%A1ticas-autoimunes/s%C3%AAdndrome-de-sj%C3%B6gren-ss>.
17. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Primary Sjögren's Syndrome: A Consensus and Data-Driven Methodology Involving Three International Patient Cohorts. *Arthritis Rheumatol*. janeiro de 2017;69(1):35–45.
18. Guidelines for the use of the ILO international classification of radiographs of pneumoconioses. Ginebra, Suíça: International Labour Office; 2011

ANEXOS

ANEXO 1

Critérios de diagnóstico da síndrome de Sjögren definidos pelo Colégio Americano de Reumatologia (ACR) e pela EULAR

Adaptado de Shiboski CH et al (2017)

Table 3
ACR-EULAR Classification Criteria for primary Sjögren's syndrome (pSS)

The classification of SS applies to any individual who meets the inclusion criteria,¹ does not have any condition listed as exclusion criteria,² and who has a score ≥ 4 when summing the weights from the following items:

Item	Weight / Score
Labial salivary gland with focal lymphocytic sialadenitis and focus score ≥ 1 . ³	3
Anti-SSA (Ro) +	3
Ocular staining score ≥ 5 (or van Bijsterveld score ≥ 4) on at least one eye ⁴	1
Schirmer ≤ 5 mm/5min on at least one eye	1
Unstimulated whole saliva flow rate ≤ 0.1 ml/min ⁵	1

¹Inclusion criteria: these criteria are applicable to any patient with at least one symptom of ocular or oral dryness (defined as a positive response to at least one of the following questions: 1) Have you had daily, persistent, troublesome dry eyes for more than 3 months? 2) Do you have a recurrent sensation of sand or gravel in the eyes? 3) Do you use tear substitutes more than 3 times a day? 4) Have you had a daily feeling of dry mouth for more than 3 months? 5) Do you frequently drink liquids to aid in swallowing dry food?); or suspicion of SS from ESSDAI questionnaire (at least one domain with positive item)

²Exclusion criteria: Prior diagnosis of any of the following conditions would exclude diagnosis of SS and participation in SS studies or therapeutic trials because of overlapping clinical features or interference with criteria tests:

- History of head and neck radiation treatment
- Active Hepatitis C infection (with positive PCR)
- Acquired immunodeficiency syndrome
- Sarcoidosis
- Amyloidosis
- Graft versus host disease
- IgG4-related disease

Note: Patients who are normally taking anticholinergic drugs should be evaluated for objective signs of salivary hypofunction and ocular dryness after a sufficient interval off these medications for these components to be a valid measure of oral and ocular dryness

³The histopathologic examination should be performed by a pathologist with expertise in the diagnosis of focal lymphocytic sialadenitis, and focus score count (based on number of foci per 4 mm²) following a protocol described in Daniels et al 2011 (26)

⁴Ocular staining score described in Whitcher et al 2010 (30). van Bijsterveld score described in van Bijsterveld 1969 (29)

⁵Unstimulated whole saliva described in Navazesh & Kumar, 2008 (27)

Silicose e síndrome de Sjögren

ANEXO 2

Classificação internacional da OIT de radiografias de pneumoconioses

Adaptado de International Labour Office (2011)

Silicose e síndrome de Sjögren

COSTOPHRENIC ANGLE OBLITERATION O R L

DIFFUSE PLEURAL THICKENING <i>(Mark appropriate boxes)</i>	Calcification <i>(Mark)</i>	Extent (chest wall; combined for in-profile and face-on) up to 1/4 of lateral chest wall = 1 1/4 to 1/2 of lateral chest wall = 2 > 1/2 of lateral chest wall = 3	Width (optional) <i>(3 mm minimum width required)</i> 3 to 5 mm = a 5 to 10 mm = b > 10 mm = c
Chest wall in profile <input type="checkbox"/> O <input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> L	<input type="checkbox"/> O <input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> L	<input type="checkbox"/> O <input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> O <input type="checkbox"/> L <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> L <input type="checkbox"/> a <input type="checkbox"/> b <input type="checkbox"/> c <input type="checkbox"/> a <input type="checkbox"/> b <input type="checkbox"/> c
face-on <input type="checkbox"/> O <input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> L	<input type="checkbox"/> O <input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> L		

***SYMBOLS**

aa at ax bu ca cg cn co cp cv di ef em es

fr hi ho id ih kl me pa pb pi px ra rp tb od

Yes No

*(Circle as appropriate; if **od** circled, COMMENT must be made below)*

COMMENTS Yes No

READING SHEET FOR
ABBREVIATED ILO (2000) INTERNATIONAL CLASSIFICATION OF RADIOGRAPHS OF PNEUMOCONIOSES

READER CODE <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	RADIOGRAPH IDENTIFIER <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
DATE OF READING <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> — <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> — <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	DATE OF RADIOGRAPH <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> — <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> — <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

TECHNICAL QUALITY
 Grade 1, 2, 3 or 4 (Mark appropriate box) 1 2 3 4

Comment on technical quality: *If grade not 1, Comment required here*

PARENCHYMAL ABNORMALITIES

Small opacities

Profusion (4-point scale) 0 1 2 3
 (Consult standard radiographs — mark profusion category)

Predominant shape and size p s
 (Consult standard radiographs) q t
 r u

Large opacities 0 A B C
 Mark 0 for none or mark A, B or C

Silicose e síndrome de Sjögren

26

PLEURAL ABNORMALITIES Yes No
If "No" go to *SYMBOLS

(0 = None R = Right L = Left)

Pleural thickening — PT R L

Pleural calcification — PC R L

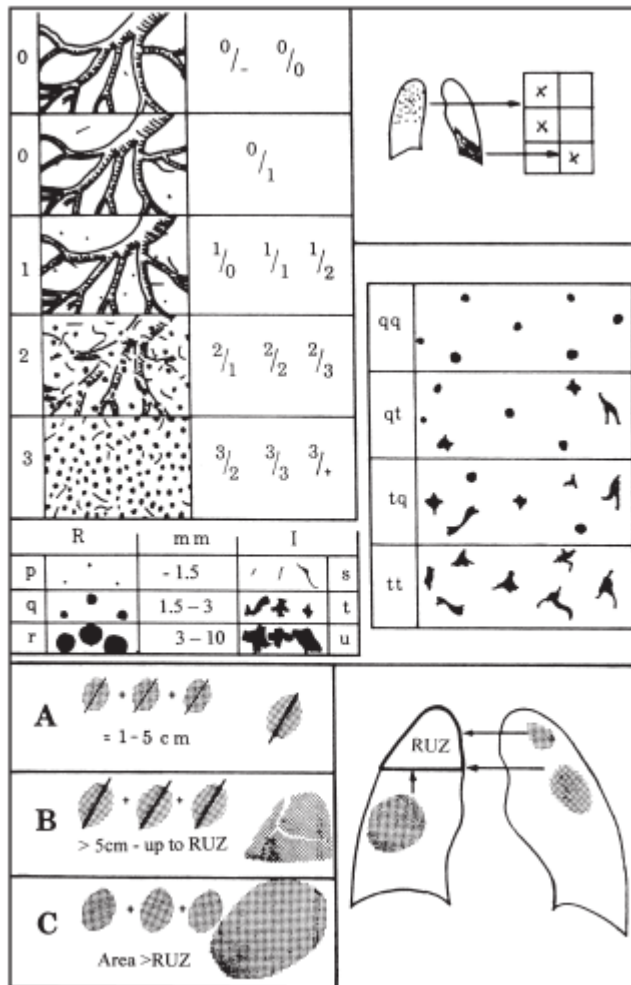
***SYMBOLS** Yes No
(Circle as appropriate; if **od** circled, COMMENT must be made below)

aa at ax bu ca cg cn co cp cv di ef em es
fr hi ho id ih kl me pa pb pi px ra rp tb od

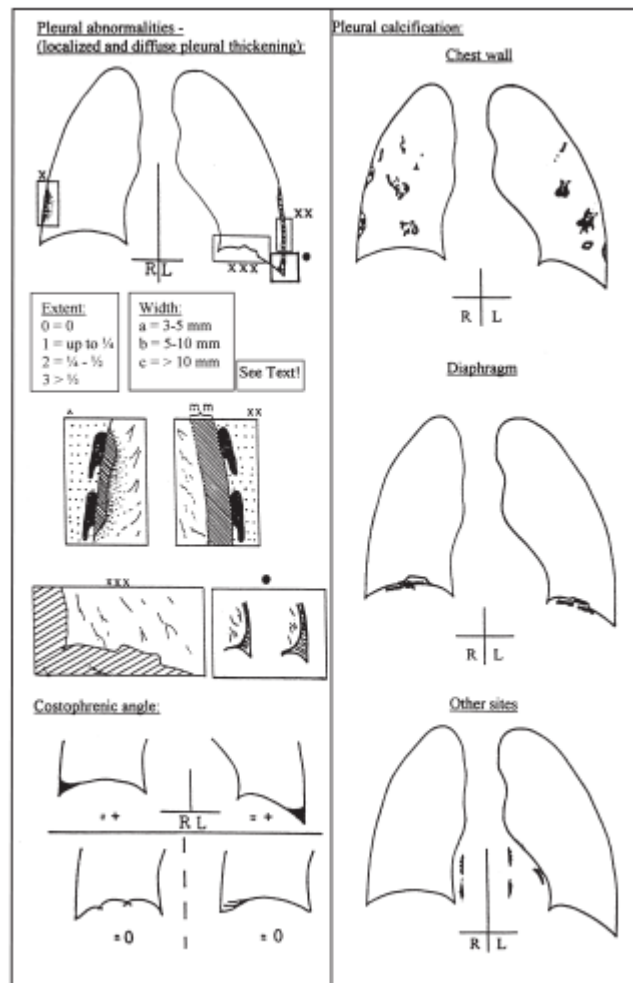
COMMENTS Yes No

GUIDELINES FOR THE USE OF RADIOGRAPHS OF PNEUMOCONIUSES






























Silicose e síndrome de Sjögren



Silicose e síndrome de Sjögren



Silicose e síndrome de Sjögren

na		di		me	
af		ef		pa	
ax		em		pb	
bu		es		pi	
ca		fr		px	
eg		hi		ra	
en		ho		rp	
oo		id		tb	
ep		ih		od	
cv		kl		od	