

FATORES DE PROGNÓSTICO EM DOENTES COM SILICOSE
PROGNOSTIC FACTORS OF SILICOSIS

Autores:

Catarina Tavares de Almeida¹

Tiago M Alfaro²

Carlos Robalo Cordeiro³

¹Aluna do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

² Assistente Hospitalar do Serviço de Pneumologia A do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

³ Professor da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Assistente Hospitalar Graduado do Serviço de Pneumologia A do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Correio eletrónico: catarinatdealmeida@gmail.com

Índice

Lista de abreviaturas.....	3
Resumo.....	4
Abstract	6
Introdução.....	8
Métodos.....	11
Amostra	11
Recolha de dados	11
Análise estatística	12
Resultados	14
Análise de mortalidade	17
Discussão.....	23
Agradecimentos.....	27
Referências bibliográficas	28

Lista de abreviaturas

AVC - acidente vascular cerebral

DLCO - capacidade de difusão pulmonar do monóxido de carbono

DM - diabetes mellitus

EFV - estudo funcional ventilatório

FEV1 - volume expiratório forçado no primeiro segundo

FEV1/FVC - relação entre o volume expiratório máximo no primeiro segundo e a capacidade vital forçada

FVC - capacidade vital forçada

KCO - capacidade de difusão pulmonar do monóxido de carbono ajustada à ventilação alveolar

RDW - coeficiente de variação do volume dos eritrócitos

RV - volume residual

TLC - capacidade pulmonar total

Resumo

Introdução: A silicose é a pneumoconiose causada pela inalação de sílica livre cristalina. Não há cura para esta doença, apresenta ainda hoje uma prevalência significativa em Portugal, sendo a patologia respiratória mais notificada. O diagnóstico de Silicose é normalmente feito com base numa história de exposição à sílica associada a alterações radiográficas características, excluindo outras doenças possíveis, tendo o estudo funcional ventilatório um papel fundamental na avaliação da gravidade. No entanto, a evidência científica é ainda insuficiente no que toca a fatores de prognóstico em doentes com diagnóstico estabelecido. O objetivo deste estudo é assim a avaliação de possíveis fatores de prognóstico em doentes com silicose, avaliando a mortalidade.

Métodos: Foi realizado um estudo retrospectivo observacional, num Hospital Universitário em Portugal, durante um período de estudo de 5 anos (2011-2015). Foram incluídos todos os doentes com diagnóstico confirmado de silicose e pelo menos um internamento. As variáveis clínicas e os resultados dos exames analíticos, imagiológicos e de função pulmonar foram recolhidos através da base de dados informatizada do hospital e do processo clínico eletrónico do doente.

Resultados: Durante o período do estudo, um total de 46 doentes com diagnóstico de silicose foram identificados, incluindo 44 homens (95,65%) e 2 mulheres (4,35%). Em termos de mortalidade, um total de 21 doentes faleceu durante um seguimento mediano de 36 meses. A sobrevivência estimada para a população total foi 79,8% aos 12 meses e 67,1 % aos 24 meses. De todos os fatores analisados, apenas uma FVC inferior a 75% mostrou diferença significativa ($p < 0.05$) no estudo após ajuste para confundidores. A idade superior a 75 anos tem tendência para uma mortalidade superior.

Conclusão: Em conclusão, analisou-se a mortalidade de uma base de dados hospitalar de doentes com silicose e verificou-se que o preditor significativo de mortalidade foi uma FVC inferior a 75% do previsto. Apesar da natureza retrospectiva, os resultados deste estudo sugerem que a realização do estudo funcional ventilatório pode ser útil para alertar os médicos para um possível pior prognóstico.

Palavras-chave: silicose, prognóstico, estudo funcional ventilatório

Abstract

Introduction: Silicosis is an occupational respiratory disease caused by the inhalation of crystalline free silica. There is no cure for this disease, presenting a significant prevalence in Portugal, being the most reported respiratory disease. The diagnosis of silicosis is based on the occupational history of silica exposure associated with characteristic radiologic findings, ruling out other possible diseases. The pulmonary function tests have a fundamental role in the assessment of the disease's severity. However, scientific evidence is still lacking, regarding the prognosis of patients with an established diagnosis. The objective of this study is the evaluation of possible prognostic factors of silicosis, by analyzing their mortality.

Methods: A retrospective observational study was carried out at a University Hospital in Portugal during a 5-year study period (2011-2015). We included all patients with confirmed diagnosis of silicosis and at least one hospital admission. The clinical variables and the results of the analytical, imaging and pulmonary function tests were collected through the computerized database of the hospital and patients' electronic clinical files.

Results: During the study period, a total of 46 patients diagnosed with silicosis were identified, including 44 men (95.65%) and 2 women (4.35%). In terms of mortality, a total of 21 patients died during a median follow-up of 36 months. The estimated survival for the whole population was 79.8% at 12 months and 67.1% at 24 months of follow-up. Only an FVC lower than 75% of predicted was significant ($p < 0.05$) upon adjustment for confounders. An age above 75 years showed a tendency towards a higher mortality.

Conclusion: In conclusion, we analyzed the mortality from a hospital database of patients diagnosed with silicosis and it was found that a FVC lower than 75% is a significant predictor

of mortality. Despite the retrospective nature of the study, the results suggest that the performance of the pulmonary function tests may be useful in alerting physicians to a possible worse prognosis.

Key words: silicosis, prognosis, pulmonary function tests

Introdução

A silicose é a pneumoconiose causada pela inalação de sílica livre cristalina. É uma doença incurável mas prevenível (1), apresenta ainda hoje uma prevalência significativa em Portugal, sendo a patologia respiratória mais notificada (2). No Norte de Portugal, a prevalência, apesar de ter vindo a diminuir, em 2012 ainda foi de 67,9 por 100000 habitantes (3). A mortalidade desta doença tem vindo a diminuir, com uma redução de 40% entre 1999 e 2013 nos Estados Unidos da América, tendo sido responsável por 111 mortes nesse último ano (4).

É incomum o surgimento de silicose antes dos 50 anos de idade, sendo mais frequente no sexo masculino, dado o tipo de profissão exercida (2). A exposição ocupacional à sílica cristalina ocorre em várias indústrias e profissões, quando substâncias ou materiais contendo sílica cristalina livre se transformam em pó passível de ser inalado (i.e., partículas com diâmetro $<10 \mu\text{m}$) (5). Sendo a sílica um componente importante da crosta terrestre, atividades que envolvam o uso ou processamento de rochas ou areia, como atividades de mineração, extração de pedreiras, cerâmica, fundição, decapagem com jato de areia, entre muitas outras, têm risco potencial (2,6).

Para além da silicose, a exposição a sílica está associada ao desenvolvimento de tuberculose pulmonar, obstrução das vias aéreas e neoplasia do pulmão, tendo sido a sílica cristalina respirada classificada como carcinógeno do grupo 1 pela *International Agency for Research on Cancer* (1,5). Também já foi estudada a relação da inalação de sílica e doenças autoimunes como esclerose sistémica, artrite reumatóide e doença renal crónica (1).

A apresentação clínica desta pneumoconiose depende em grande medida da intensidade e duração da exposição (7). As variantes da doença incluem silicose aguda ou silicoproteinose, silicose acelerada e silicose crónica (5).

A silicose aguda ou silicoproteinose ocorre após exposição a altas concentrações de sílica respirável durante alguns meses a 5 anos (5). Geralmente a evolução é fulminante, com tosse, dispneia rapidamente progressiva, insuficiência respiratória e morte (2,8). Na radiografia torácica, está presente um padrão de infiltrado alveolar bilateral difuso (2). Na tomografia computadorizada de alta resolução do tórax podem ver-se espessamento septal, opacidades em vidro despolido com nódulos centrilobulares e consolidação (8).

A silicose acelerada ocorre geralmente após um período de exposição de 4 a 10 anos. A apresentação clínica e achados imagiológicos são semelhantes à silicose crónica, mas a progressão da doença é mais rápida (8).

A silicose crónica é a forma mais comum e geralmente desenvolve-se depois de 10 ou mais anos de exposição a baixas concentrações de sílica. Na silicose crónica simples, os doentes podem ser assintomáticos ou apresentar tosse e dispneia de esforço progressiva. Na forma complicada a sintomatologia é mais grave. Imagiologicamente, a silicose crónica simples caracteriza-se pela presença de opacidades arredondadas pequenas, frequentemente simétricas com predomínio nos lobos superiores. Pode acompanhar-se de adenopatias hilares e mediastínicas que podem calcificar (padrão em casca de ovo). A silicose crónica complicada caracteriza-se pela coalescência dos nódulos formando grandes massas conglomeradas, traduzidas por opacidades com diâmetro superior a 1 cm (2,5).

Nas fases iniciais da silicose, é pouco provável a presença de sintomas respiratórios e alterações funcionais ventilatórias (2,9). Com o tempo, a doença evolui frequentemente com perda progressiva de função respiratória, ainda que a exposição à sílica tenha já cessado (1,10). Esta perda de função é quantificada através do estudo funcional ventilatório (EFV) e pode adquirir um padrão restritivo, obstrutivo ou misto (11). A silicose está associada com a diminuição dos parâmetros espirométricos como o volume expiratório forçado no primeiro

segundo (FEV1) e capacidade vital forçada (FVC), à diminuição da capacidade pulmonar total (TLC) e da capacidade de difusão pulmonar do monóxido de carbono (DLCO) (12).

O diagnóstico é normalmente feito com base numa história de exposição à sílica associada a alterações radiográficas características, excluindo outras doenças possíveis (13), tendo o estudo funcional ventilatório um papel fundamental na avaliação da gravidade.

No entanto, a evidência científica é ainda insuficiente no que toca a fatores de prognóstico em doentes com diagnóstico estabelecido. A sua identificação poderá contribuir para uma atuação mais eficaz na prevenção das complicações e mortalidade por silicose, permitindo centrar esforços nos doentes em maior risco.

O objetivo deste estudo é assim a avaliação de possíveis fatores de prognóstico em doentes com silicose, avaliando os fatores de risco para mortalidade.

Métodos

Amostra

Foi realizado um estudo retrospectivo observacional no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. Inclui todos os doentes diagnosticados com Silicose seguidos no Serviço de Pneumologia num período de 5 anos (2011-2015) e pelo menos um registo de internamento nesse período. Os doentes foram identificados através da base de dados informatizada de doentes internados do hospital. Esta base de dados contém informações clínicas de todos os doentes tratados, incluindo o diagnóstico e testes realizados.

Recolha de dados

As variáveis analisadas foram obtidas através da consulta do processo clínico eletrónico dos doentes. As variáveis clínicas incluem características epidemiológicas (sexo e idade), hábitos tabágicos e comorbilidades, incluindo diabetes mellitus (DM), enfarte agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral (AVC) e história de neoplasia. Considerou-se idade avançada uma idade igual ou superior a 75 anos.

Os dados obtidos de exames complementares na altura do diagnóstico incluem testes imagiológicos, nomeadamente tomografia computadorizada e radiografia torácica, laboratoriais, como o valor do coeficiente de variação do volume dos eritrócitos (RDW) e provas funcionais ventilatórias.

Através dos testes imagiológicos classificou-se a silicose em simples e complicada.

Considerou-se RDW alterado quando superior a 14 %.

No que toca às provas funcionais ventilatórias, foram usados resultados de espirometria (FEV1 em litros e % do previsto, FVC em litros e % do previsto e relação FEV1/FVC em % absoluta, pré e pós broncodilatação), capacidade de difusão do CO, capacidade de difusão pulmonar do monóxido de carbono ajustada à ventilação alveolar (KCO), capacidade

pulmonar total e volume residual (quando disponíveis). Considerou-se uma resposta positiva à broncodilatação um aumento do FEV1 e/ou FVC superior a 12% e 200 mL após broncodilatador. Considerou-se um padrão normal quando $FEV1/FVC \geq 70\%$ e $FVC \geq 80\%$, obstrutivo quando $FEV1/FVC < 70\%$, um padrão restritivo quando $FVC < 80\%$ e $FEV1/FVC \geq 70\%$ e um padrão misto quando $FEV1/FVC < 70\%$ e $FVC < 80\%$ (11).

Para análise da sobrevivência, foram consideradas a data de diagnóstico (data do EFV) e a data do último contacto com o sistema de saúde ou a da morte.

Análise estatística

A amostra foi inicialmente caracterizada usando medidas de tendência central (média) e distribuição (desvio padrão) para as variáveis numéricas e de proporções no caso de variáveis categóricas. As diferenças entre médias foram testadas utilizando o teste t de Student para amostras não emparelhadas ou Mann-Whitney de acordo com a normalidade da amostra, testada usando o teste de Shapiro-Wilk. As diferenças de médias entre dois ou mais grupos foram testadas utilizando análise de variância. As diferenças entre proporções foram testadas utilizando o teste do qui-quadrado.

Para a análise de sobrevivência, a sobrevivência mediana estimada aos 6, 12, 24 e 60 meses foi calculada sobre a população total, pelo método de Kaplan-Meier. A análise univariada para os preditores de mortalidade foi realizada usando o teste de Log-Rank para sexo, idade, tipo de silicose (simples/complicada), diabetes mellitus, AVC, neoplasia do pulmão, FVC diminuída ($<75\%$), FEV1 diminuído ($<70\%$) e DLCO diminuída ($<70\%$). A análise multifatorial foi realizada usando um Modelo de Cox. Para a construção do modelo foram inicialmente consideradas todas as variáveis com $p < 0,25$ na análise unifatorial, sendo depois usada uma estratégia de step-down removendo as variáveis com maior valor de p em

cada fase. Todas as análises foram realizadas a duas caudas e as diferenças foram consideradas significativas para um valor de p inferior a 0,05.

Resultados

Identificou-se um total de 46 doentes com diagnóstico de silicose pulmonar, incluindo 44 homens (95,7%) e 2 mulheres (4,3%). A média de idades é $73,9 \pm 12,4$ anos (varia entre 49 e 90).

Dos doentes estudados, 22 (47,8%) foram classificados como tendo silicose simples e 24 (52,2%) com silicose complicada. A média de idades dos doentes com silicose simples é $73,2 \pm 10,7$ anos, enquanto que a média dos com silicose complicada é $74,5 \pm 13,9$ anos.

No que toca às comorbilidades, foram encontrados 9 (19,6%) doentes com antecedentes de diabetes mellitus, 6 (13,0%) com história de acidente vascular cerebral prévio e 9 (19,6%) com antecedentes de neoplasia do pulmão. Nenhum dos doentes incluídos apresentava história de enfarte agudo do miocárdio.

Dos 46 doentes, 29 (63,0%) são não fumadores e 17 (37,0%) são ex-fumadores. A média de idades dos doentes com silicose não fumadores é $74,0 \pm 12,9$ anos, enquanto que a média dos ex-fumadores é $73,7 \pm 11,7$ anos.

O Coeficiente de Variação do Volume dos Eritrócitos (RDW) dos doentes estudados tem uma média de $14,0 \pm 2$ %, sendo que um RDW alterado foi encontrado em 39,0%. A média do RDW nos doentes com idade avançada ($14,1 \pm 1$) foi superior à dos com idade inferior a 75 anos ($13,8 \pm 2,9$), no entanto essa diferença não é significativa.

Os resultados obtidos do estudo funcional ventilatório estão detalhados na Tabela 1. Dos parâmetros analisados, destacamos a diminuição do FEV1 (média da percentagem em relação ao previsto é de $64,1 \pm 24,6$), da FVC (média da percentagem em relação ao previsto é $77,6 \pm 23,0$) e do FEV1/FVC (média da percentagem de $62,5 \pm 16,1$). Dos 25 doentes com estudo funcional ventilatório pré e pós- broncodilatação, apenas 6 (24,0%) obtiveram uma resposta positiva.

Tabela 1: Estudo funcional ventilatório dos doentes estudados com silicose.

Variável	N	Min	Max	Média	sd
FEV1 (L)	35	0,6	4,0	1,6	0,8
FEV1 (%)	35	24,8	111,1	64,1	24,6
FVC (L)	34	1,2	4,6	2,5	0,86
FVC (%)	34	35,9	117,7	77,6	23,0
FEV1/FVC (%)	36	28,7	87,2	62,5	16,1
TLC	31	50,3	128	90,8	17,3
RV	31	60,6	206	109,8	36,6
DLCO	19	7,5	149,1	82,7	37,9
KCO	17	9,6	157,2	97,2	39,9

Min, valor mínimo, Max, valor máximo, sd, desvio padrão

FEV1, volume expiratório forçado no primeiro segundo, FVC, capacidade vital forçada, TLC, capacidade pulmonar total, RV, volume residual, DLCO, capacidade de difusão pulmonar do monóxido de carbono, KCO, capacidade de difusão pulmonar do monóxido de carbono ajustada à ventilação alveolar

Quanto ao padrão no estudo funcional ventilatório, de 34 doentes, 5 (14,7%) apresentavam padrão normal, 23 (67,7%) apresentavam um padrão obstrutivo e 6 (17,7%) um padrão restritivo. Os detalhes encontram-se na tabela 2. No que toca à média de idades nos vários padrões, há diferença significativa entre eles ($p=0,022$, ANOVA), com média de idade menor no grupo com padrão normal, como mostra a Figura 1.

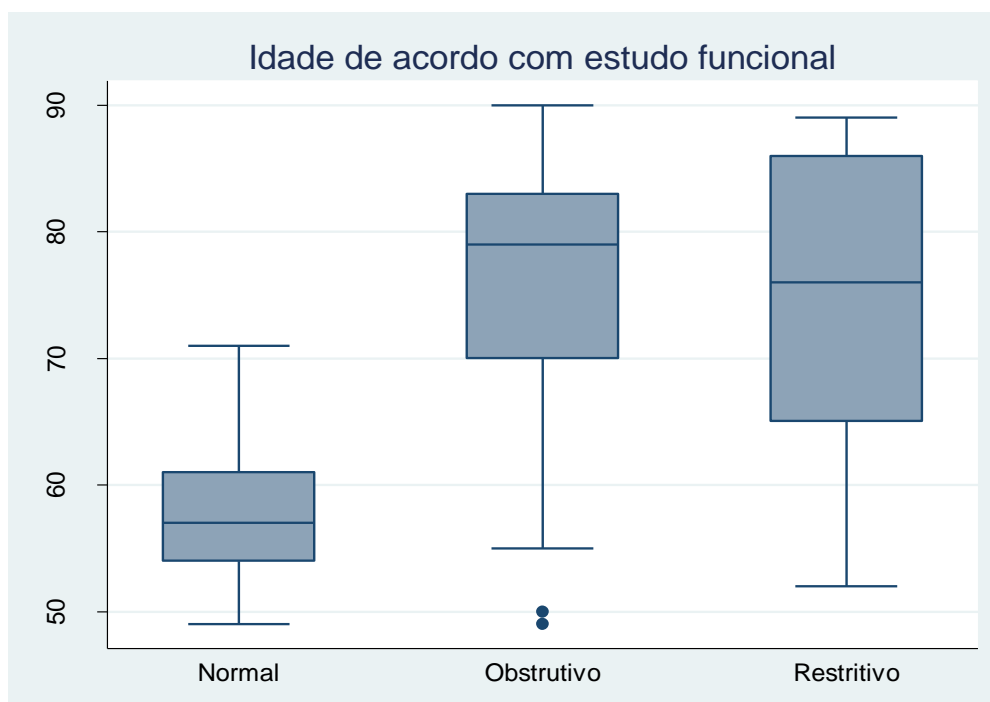


Figura 1: Idade de acordo com o padrão encontrado no estudo funcional ventilatório.

Tabela 2: Parâmetros do estudo funcional ventilatório de acordo com o tipo de padrão.

Variável	Padrão EFV	Min	Max	Média	sd
FEV1 (%)	Normal	85,5	111,1	100,2	12,2
	Obstrutivo	24,8	105,0	58,1	22,9
	Restritivo	36,4	77,3	57,9	13,5
FVC (%)	Normal	84,7	109,3	98,2	11,2
	Obstrutivo	42,6	117,7	78,9	22,6
	Restritivo	35,9	69,4	55,7	11,8
FEV1/FVC (%)	Normal	76,4	87,17	82,6	4,5
	Obstrutivo	28,7	74,8	55,7	11,8
	Restritivo	71,1	87,2	79,2	5,5

Min, valor mínimo, Max, valor máximo, sd, desvio padrão

EFV, estudo funcional ventilatório, FEV1, volume expiratório forçado no primeiro segundo, FVC, capacidade vital forçada, FEV1/FVC, relação entre o volume expiratório máximo no primeiro segundo e a capacidade vital forçada

Depois de analisados os diferentes parâmetros do estudo funcional ventilatório, entre os pacientes não fumadores e ex-fumadores há uma diferença estatisticamente significativa na DLCO ($p=0,0263$). No que toca à relação FEV1/FVC, não há uma diferença estatisticamente significativa entre não fumadores e ex-fumadores, porém há tendência ($p= 0,0797$, t de Student). Os detalhes encontram-se na Tabela 3.

Tabela 3: Parâmetros do estudo funcional ventilatório nos não fumadores e ex-fumadores.

Variável	Tabaco	N	Min	Max	Média	sd
FEV1 (%)	Não	22	24,8	111,1	66,2	26,4
	Ex-fumador	13	29,2	92,6	60,5	21,8
FEV1/FVC (%)	Não	22	32	87,2	66,3	15,4
	Ex-fumador	14	28,7	80,3	56,6	15,8
DLCO	Não	9	47,6	149,1	102,5	27,6
	Ex-fumador	10	7,5	117,9	64,9	38,2

Min, valor mínimo, Max, valor máximo, sd, desvio padrão

FEV1, volume expiratório forçado no primeiro segundo, FEV1/FVC, relação entre o volume expiratório máximo no primeiro segundo e a capacidade vital forçada, DLCO, capacidade de difusão pulmonar do monóxido de carbono

Análise de mortalidade

Um total de 21 doentes faleceu durante um seguimento mediano de 36 meses. A sobrevivência estimada para a população total foi de 93,5% (IC a 95%: 81,1 a 97,9) aos 6 meses, 79,8% (IC a 95%: 64,8 a 89,0) aos 12 meses, 67,1 % (IC a 95%: 50,7 a 79,2) aos 24 meses e 37,1% (IC a 95%: 17,7 a 56,7) aos 60 meses.

Os resultados dos estudos univariado (Log-Rank) e multifatorial (Modelo de Cox) de análise da mortalidade estão detalhados na Tabela 4. No estudo univariado, uma idade superior a 75 anos tem tendência para uma mortalidade superior ($p= 0,0649$). No modelo de Cox, o único preditor significativo de mortalidade na nossa amostra foi uma FVC $<75\%$ ($p= 0,029$).

Foram analisadas as diferenças na sobrevivência média aos 12 e 24 meses de seguimento entre diferentes grupos de doentes, agrupados de acordo com o sexo, hábitos tabágicos, antecedentes de DM, AVC e neoplasia do pulmão, FVC, FEV1, DLCO, resposta ao broncodilatador, e tipo de padrão no EFV. Os resultados encontram-se detalhados na Tabela 5.

Curvas de sobrevivência, feitas a partir do estudo univariado, para a população total, idade avançada, tipo de silicose, hábitos tabágicos, FVC e tipo de padrão no EFV são mostradas nas Figuras 2, 3, 4, 5 e 6, respetivamente.

Tabela 4: Análise dos fatores de mortalidade da silicose.

Análise univariada*			
Variável	Valor de p		
Sexo	0,1960		
Idade > 70 anos	0,1725		
Idade > 75 anos	0,0649		
Idade > 80 anos	0,5273		
Tabaco	0,9690		
Tipo de silicose	0,7186		
DM	0,5886		
AVC	0,2472		
Neoplasia do pulmão	0,9799		
RDW	0,3492		
FVC <80%	0,2127		
FVC <75%	0,0128		
FEV1 <80%	0,3912		
FEV1 <75%	0,3323		
DLCO diminuído	0,2654		
KCO diminuído	0,9894		
Padrão no EFV	0,2596		
Análise multivariada**			
Variável	HR	CI do HR	Valor de p
FVC diminuído	4,559	1,23 a 16,9	0,029

* Variáveis não ajustadas não foram ajustadas com nenhum fator de confundimento. O valor de p foi obtido através da análise univariada de mortalidade usando o teste de Log-Rank.

** Variáveis ajustadas estão ajustadas para todas as viáveis da tabela. O valor de p foi obtido através do estudo multifatorial de mortalidade usando o Modelo de Cox.

DM, diabetes mellitus, AVC, acidente vascular cerebral, RDW, coeficiente de variação do volume dos eritrócitos, FVC, capacidade vital forçada FEV1, volume expiratório forçado no primeiro segundo, DLCO, capacidade de difusão pulmonar do monóxido de carbono, KCO, capacidade de difusão pulmonar do monóxido de carbono ajustada à ventilação alveolar, EFV, estudo funcional ventilatório.

Tabela 5: Diferenças na sobrevivência média aos 12 e 24 meses de seguimento entre diferentes grupos de doentes.

Variável	Sobrevivência	
	Sobrevivência estimada aos 12 meses (% , IC)	Sobrevivência estimada aos 24 meses (% , IC)
População total	79,8 (64,8 a 89,0)	67,1 (50,7 a 79,1)
Sexo		
Feminino	100	-
Masculino	78,9 (63,3 a 88,4)	65,5 (48,6 a 78,0)
Tabaco		
Não fumador	82,1 (62,2 a 92,1)	66,1 (44,7 a 80,8)
Ex-fumador	75,6 (47,3 a 90,1)	68,8 (40,2 a 85,7)
DM		
Não	80,1 (62,8 a 90,0)	67,3 (48,5 a 80,5)
Sim	77,8 (36,5 a 93,9)	64,8 (25,3 a 87,2)
Neoplasia do pulmão		
Não	77,4 (59,9 a 88,0)	64,6 (46,0 a 78,3)
Sim	88,9 (43,3 a 98,4)	77,8 (36,5 a 93,9)
AVC		
Não	81,9 (65,8 a 91,0)	69,9 (52,0 a 82,2)
Sim	66,7 (19,5 a 90,4)	50,0 (11,1 a 80,4)
Tipo de silicose		
Simples	80,61 (56,1 a 92,3)	74,9 (49,5 a 88,8)
Complicada	79,2 (57,0 a 90,8)	60,9 (38,1 a 77,5)
FVC diminuída		
Não	94,7 (68,1 a 99,2)	89,2 (63,2 a 97,2)
Sim	72,3 (42,5 a 88,8)	50,91 (23,6 a 72,9)
FEV1 diminuído		
Não	92,3 (56,6 a 98,9)	82,1 (44,4 a 95,3)
Sim	81,6 (58,0 a 92,7)	66,5 (42,1 a 82,5)
DLCO diminuída		
Não	81,9 (65,7 a 91,0)	70,0 (52,2 a 82,3)
Sim	66,7 (19,5 a 90,4)	50,0 (11,1 a 80,4)
Resposta positiva à broncodilatação		
Não	89,2 (63,2 a 97,2)	76,8 (9,2 a 90,7)
Sim	66,7 (19,5 a 90,4)	66,7 (19,5 a 90,4)
Tipo de padrão no EFV		
Normal	100	100
Obstrutivo	82,6 (60,1 a 93,1)	73,1 (49,6 a 87,0)
Restritivo	83,3 (27,3 a 97,5)	41,7 (5,6 a 76,7)

DM, diabetes mellitus, AVC, acidente vascular cerebral, FVC, capacidade vital forçada FEV1, volume expiratório forçado no primeiro segundo, DLCO, capacidade de difusão pulmonar do monóxido de carbono, EFV, estudo funcional ventilatório.

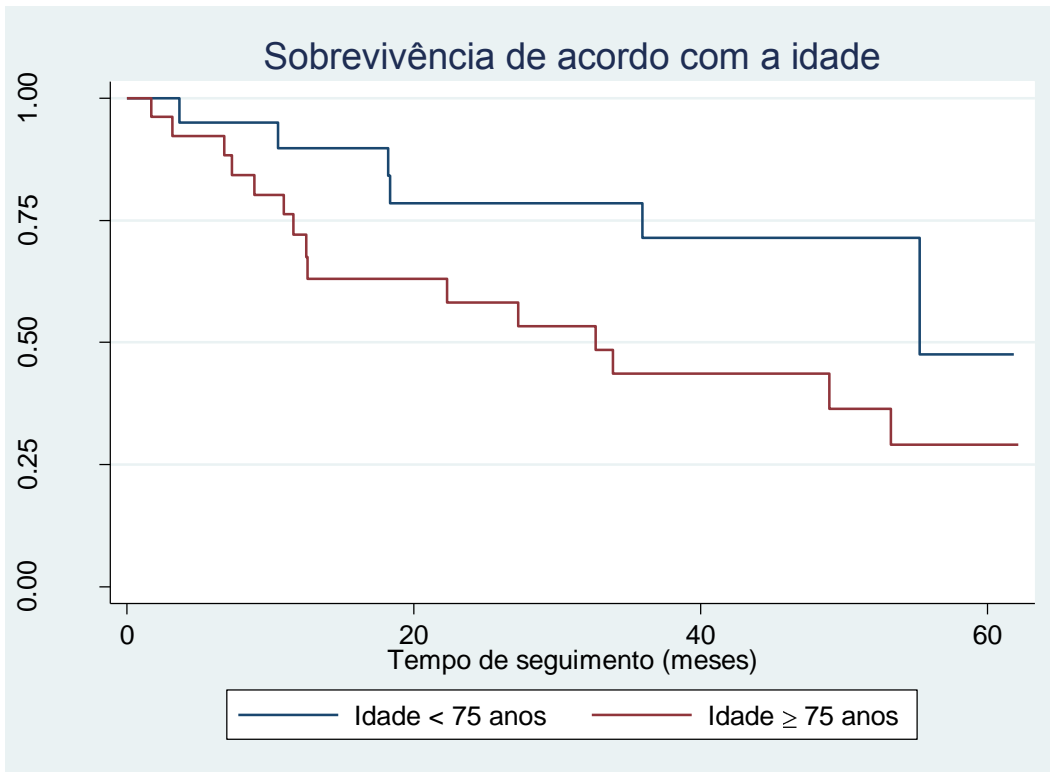


Figura 2: Curva de sobrevivência para doentes com idade inferior a 75 e doentes com idade anos igual ou superior a 75 anos.

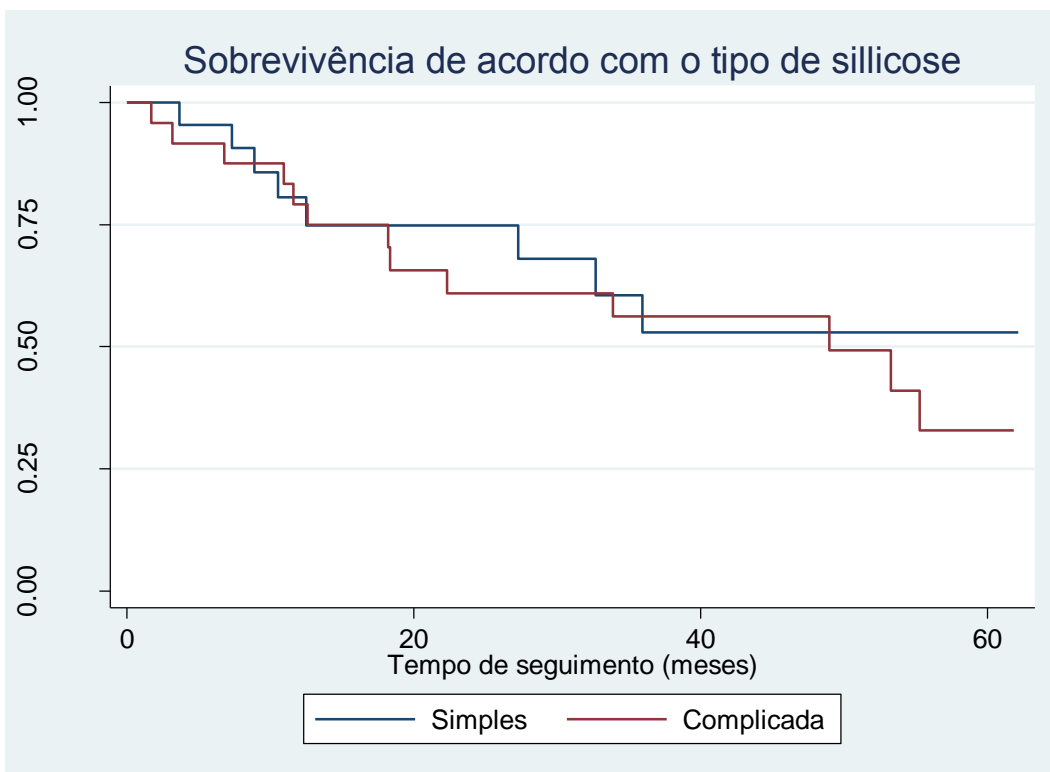


Figura 3: Curva de sobrevivência para doentes com silicose simples e complicada.

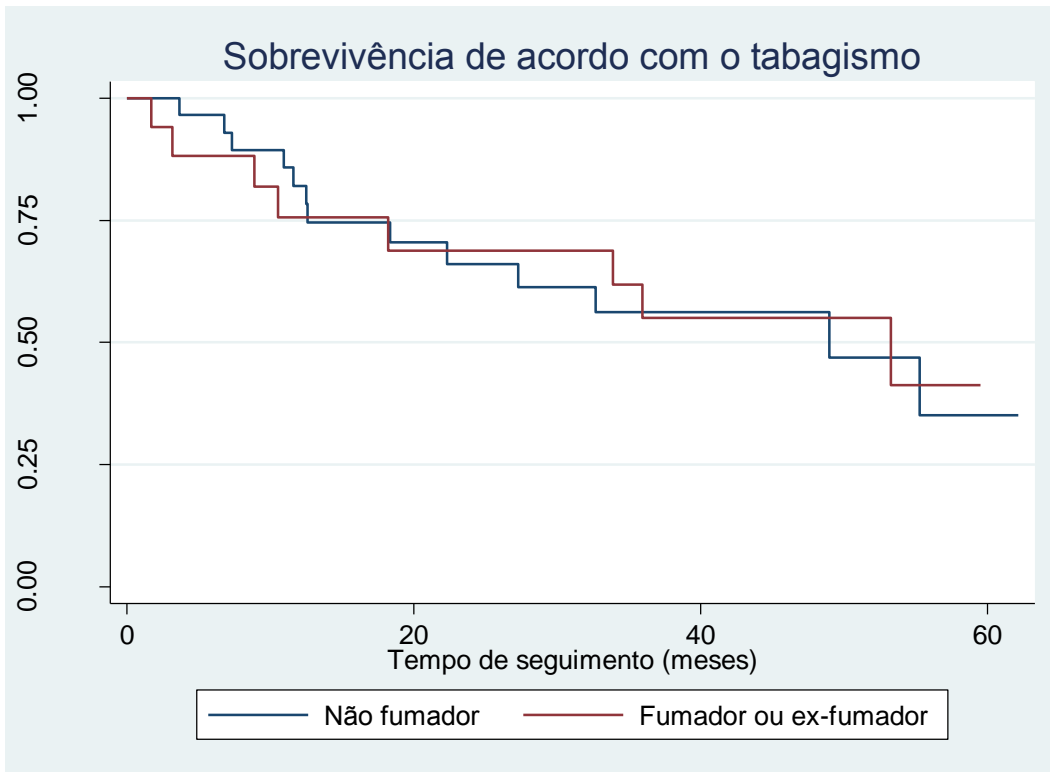


Figura 4: Curva de sobrevivência para doentes não fumadores e fumadores ou ex-fumadores.

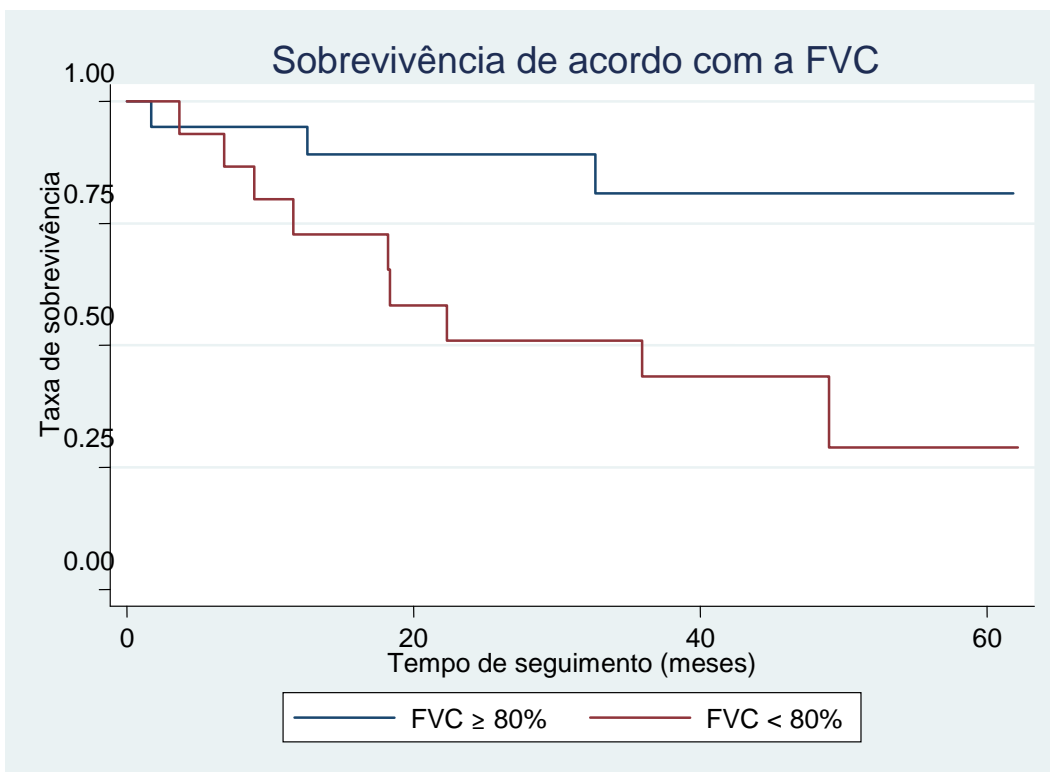


Figura 5: Curva de sobrevivência para doentes com FVC ≥ 80% e FVC <80%.
FVC- capacidade vital forçada

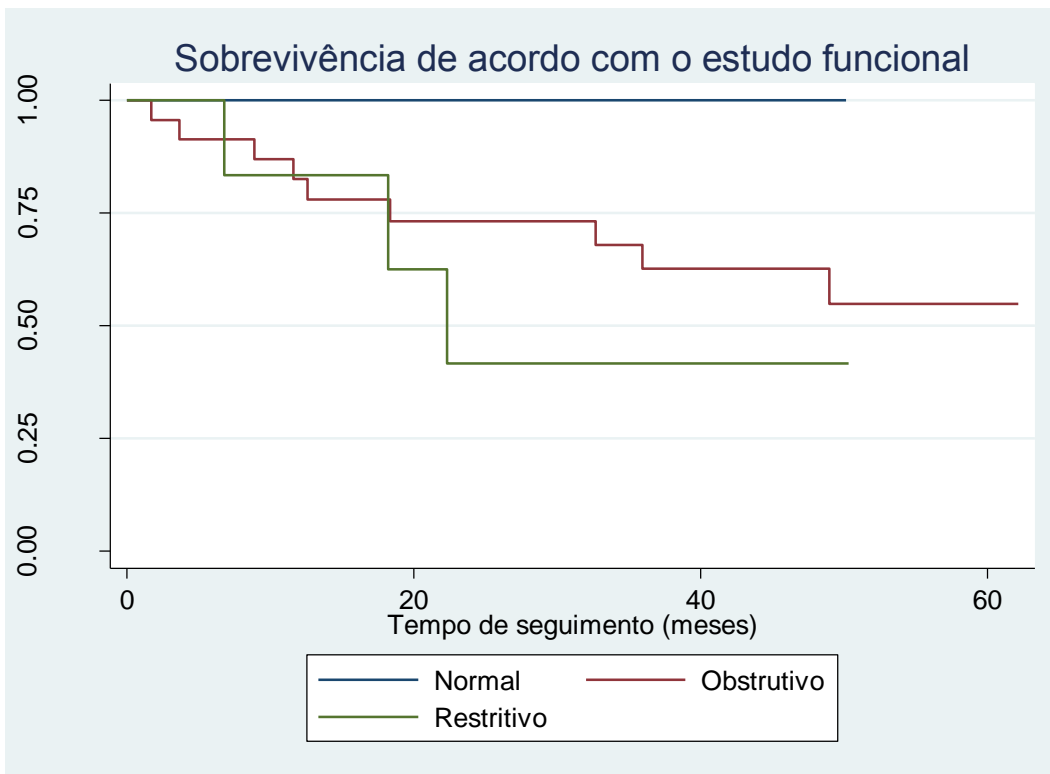


Figura 6: Curva de sobrevivência para doentes com padrão no estudo funcional ventilatório normal, obstrutivo e restritivo.

Discussão

O nosso principal achado foi que o único preditor significativo de mortalidade, na nossa população de 46 doentes com silicose, foi uma FVC inferior a 75% do previsto. A idade superior a 75 anos tem tendência para uma mortalidade superior.

Os doentes estudados, na sua maioria são do sexo masculino e com uma média de idades de aproximadamente 74 anos, o que está de acordo com a literatura (2). Indivíduos com silicose do sexo masculino têm menor sobrevivência relativamente aos do sexo feminino. Neste estudo apenas há 2 indivíduos do sexo feminino, o que pode condicionar este achado. Quanto à idade, conclui-se que não é um fator determinante de prognóstico de silicose, ainda que indivíduos com idade superior a 75 anos tenham uma tendência para menor sobrevivência.

No estudo funcional ventilatório, foram encontrados FEV1, FVC e FEV1/FVC diminuídos, as mesmas alterações descritas noutros estudos. (11,12). No que toca à mortalidade devido a estas alterações, apenas uma FVC inferior a 75% é fator determinante do prognóstico de silicose. Doentes com FVC diminuída têm menor sobrevivência aos 12 e 24 meses.

O padrão no EFV mais frequentemente encontrado foi o obstrutivo, seguido do restritivo e do normal. De notar uma diferença significativa de idades entre eles, com uma média de idade inferior nos grupo de doentes com EFV normal. Isto pode ser explicado tendo em conta que nas fases iniciais o estudo funcional ventilatório pode ser normal, e só mais tarde há diminuição progressiva da função pulmonar (2). Neste estudo, não ocorreram mortes no grupo de doentes com padrão normal no EFV. Comparando o padrão obstrutivo com o restritivo, enquanto aos 12 meses a sobrevivência é apenas ligeiramente superior nos doentes com padrão restritivo, aos 24 meses a sobrevivência destes doentes é muito inferior aos que apresentam padrão obstrutivo (42% vs 73%). Ainda assim, o padrão no estudo funcional

ventilatório não pode ser considerado fator determinante de prognóstico nos doentes com silicose.

Quanto ao tipo de silicose, a maior parte dos doentes tem silicose complicada. Isto pode dever-se ao facto de os doentes estudados fazerem parte da base de dados do hospital, uma vez que os hospitais tendem a tratar doentes de maior gravidade. Num estudo anterior, silicose complicada foi associada com menor sobrevivência e considerada um fator de prognóstico independente (14). No entanto, no nosso estudo, apesar de haver uma menor sobrevivência aos 12 e aos 24 meses nos doentes com silicose complicada, essa diferença não foi estatisticamente significativa.

O RDW é um parâmetro laboratorial que reflete o grau de heterogeneidade do volume dos eritrócitos, usado tradicionalmente para o diagnóstico diferencial de anemias. Tem sido definido como um fator de prognóstico em diversas doenças incluindo hipertensão arterial pulmonar, insuficiência cardíaca congestiva, doença coronária e doença pulmonar obstrutiva crónica. Também foi descrito como um potente preditor da mortalidade para a população geral (15,16). Neste estudo, doentes com silicose e idade avançada têm um valor superior de RDW, no entanto este não mostrou ser um fator de preditor da mortalidade para a silicose na nossa amostra.

De entre os doentes estudados, 37% são ex-fumadores, o que tem implicações clínicas uma vez que o tabaco é conhecido pelos seus efeitos deletérios aditivos na função pulmonar. O tabagismo resulta numa diminuição acelerada do FEV1 e possivelmente da FVC em trabalhadores expostos à sílica (17). A relação FEV1/FVC apresenta tendência para uma associação significativa com os hábitos tabágicos, refletindo a obstrução das vias aéreas causada pelo consumo de tabaco, ainda que no passado. Nos doentes com silicose foi encontrada uma diferença significativa na DLCO entre os pacientes não fumadores e ex-fumadores, com uma diminuição superior no último grupo, o que não vai de encontro com a

literatura, dado que nesse estudo ser ex-fumador não estava associado a diminuição dos níveis de DLCO, tal apenas ocorre nos fumadores ativos (18). O papel da sílica no cancro e provável efeito sinérgico com o tabaco no desenvolvimento de obstrução das vias aéreas faz com que a cessação tabágica seja útil para a redução de complicações (5,13).

Este estudo tem algumas limitações. Sendo um estudo retrospectivo, os dados recolhidos estão dependentes da qualidade dos registos clínicos. Uma vez que não existe uma base de dados dos doentes apenas seguidos em consulta, este trabalho não inclui todos os doentes em seguimento no serviço de pneumologia. Os doentes estudados foram aqueles com pelo menos um internamento hospitalar, que poderão ser os que apresentam doença mais grave. Alguns doentes não realizaram estudo funcional ventilatório e naqueles que o fizeram, nem todos os parâmetros foram avaliados. Quanto à recolha de valores de RDW, nem sempre foi possível fazê-lo numa situação de consulta, sem que o doente se encontrasse numa situação de doença aguda, o que pode influenciar o valor. Por fim, este estudo não analisa a causa de morte dos doentes, podendo parte da mortalidade relatada não ser relacionada com a silicose. Apesar destas limitações, o nosso estudo inclui um número interessante de doentes, com uma análise detalhada dos mesmos no que toca aos parâmetros que nos propusemos avaliar. No futuro seria interessante realizar um estudo de natureza prospetiva, de forma a que fossem colhidos todos os dados necessários de todos os doentes por um período longo de seguimento, para que se pudesse obter mais resultados acerca de fatores prognósticos da silicose.

Em conclusão, analisou-se a mortalidade de uma base de dados hospitalar de doentes com silicose e verificou-se que o preditor significativo de mortalidade, depois de ajustamento aos vários fatores clínicos, foi uma FVC inferior a 75% do previsto. Apesar da natureza retrospectiva do estudo e do tamanho da amostra, os resultados sugerem que a realização do

estudo funcional ventilatório com a obtenção da FVC pode ser útil para alertar os médicos para um possível pior prognóstico dos doentes com silicose.

Agradecimentos

Este espaço é dedicado a todos os que apoiaram direta ou indiretamente a elaboração deste trabalho. A todos eles deixo aqui a minha sincera gratidão.

Começo por agradecer ao meu orientador, Dr. Tiago Manuel Pombo Alfaro, pela orientação prestada, pelo seu incentivo, disponibilidade, sugestões, ideias, comentários e apoio que sempre demonstrou.

Ao co-orientador Professor Doutor Carlos Manuel Da Silva Robalo Cordeiro, pela sua disponibilidade e apoio na elaboração deste trabalho.

Por fim, agradeço aos meus pais e restante família, amigos e ao Pedro por todo o apoio, confiança e motivação durante a realização deste trabalho.

Referências bibliográficas

1. Niosh. Health Effects of Occupational Exposure to Respirable Crystalline Silica. 2002;(April):145.
2. Santos C, Norte A, Fradinho F, Catarino A, Ferreira AJ, Loureiro M, et al. Silicose- Breve revisão e experiência de um serviço de pneumologia. Rev Port Pneumol. 2010;XVI(1):99–115.
3. Coutinho D, Sousa P, Oliveira O, Gaio AR, Duarte R. Can silicosis explain it all? Rev Port Pneumol [Internet]. 2016;(xx):3–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27650457>
4. Mazurek JM, Schleiff PL, Wood JM, Hendricks SA, Weston A. Update: Silicosis Mortality — United States, 1999–2013. MMWR Morb Mortal Wkly Rep [Internet]. 2015;64(23):653–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26086632>
5. Leung CC, Yu ITS, Chen W. Silicosis. Lancet. 2012;379(9830):2008–18.
6. Ki MB, Attfield MD, Wood JM, Syamlal G. National trends in silicosis mortality in the United States, 1981-2004. Am J Ind Med. 2008;51(9):633–9.
7. Abu-Shams K, Fanlo P, Lorente MP. [Silicosis]. An Sist Sanit Navar [Internet]. 2005;28 Suppl 1:83–9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15915175
8. Champlin J, Edwards R, Pipavath S. Imaging of Occupational Lung Disease. Radiol Clin North Am [Internet]. 2016;54(6):1077–96. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rcl.2016.05.015>
9. Suarthana E, Moons KGM, Heederik D, Meijer E. A simple diagnostic model for ruling out pneumoconiosis among construction workers. Occup Environ Med. 2007;64(9):595–601.

10. Bang KM, Mazurek JM, Wood JM, White GE, Hendricks SA, Weston A. Silicosis, mortality trends and new exposures to respirable crystalline silica — United States, 2001-2010. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2015;64(5):117–33.
11. Leung CC, Chang KC, Law WS, Yew WW, Tam CM, Chan CK, et al. Determinants of spirometric abnormalities among silicotic patients in Hong Kong. *Occup Med (Chic Ill)*. 2005;55(6):490–3.
12. Cavalcanti Dos Santos Ant?o V, Araujo Pinheiro G, Kavakama J, Terra-Filho M. High Prevalence of Silicosis among Stone Carvers in Brazil. *Am J Ind Med*. 2004;45(2):194–201.
13. Fernández Álvarez R, Martínez González C, Quero Martínez A, Blanco Pérez JJ, Carazo Fernández L, Prieto Fernández A. Guidelines for the diagnosis and monitoring of silicosis. *Arch Bronconeumol* [Internet]. 2015;51(2):86–93. Available from: <http://www.archbronconeumol.org/es/normativa-el-diagnostico-seguimiento-silicosis/articulo/90377225/>
14. Infante-Rivard C, Armstrong B, Ernst P, Petitclerc M, Cloutier LG, Theriault G. Descriptive study of prognostic factors influencing survival of compensated silicotic patients. *Am Rev Respir Dis* [Internet]. 1991;144(5):1070–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1952433>
15. Salvagno GL, Sanchis-Gomar F, Picanza A, Lippi G. Red blood cell distribution width: A simple parameter with multiple clinical applications. *Crit Rev Clin Lab Sci* [Internet]. 2015;52(2):86–105. Available from: http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/10408363.2014.992064%255Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25535770%255Cnhttps://www.researchgate.net/publication/269930590_Red_blood_cell_distribution_width_A_simple_parameter_with_multiple_clinical_applications%25

16. Tertemiz KC, Ozgen Alpaydin A, Sevinc C, Ellidokuz H, Acara AC, Cimrin A. Could “red cell distribution width” predict COPD severity? *Rev Port Pneumol* [Internet]. 2016;22(4):196–201. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rppnen.2015.11.006>
17. Law YW, Leung MC, Leung CC, Yu TS, Tam CM. Characteristics of workers attending the pneumoconiosis clinic for silicosis assessment in Hong Kong: retrospective study. *Hong Kong Med J*. 2001;7(4):343–9.
18. Matheson MC, Raven J, Johns DP, Abramson MJ, Walters EH. Associations between reduced diffusing capacity and airflow obstruction in community-based subjects. *Respir Med*. 2007;101(8):1730–7.