

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul**  
**Faculdade de Medicina**  
**Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas**

**Tese de Doutorado**

**Transplante Pulmonar na Silicose em estágio terminal: a experiência de um único centro  
e revisão da literatura**

**Luziéllo Alves Sidney Filho**

**Porto Alegre**

**2015**

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul**  
**Faculdade de Medicina**  
**Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas**

**Tese de Doutorado**

**Transplante Pulmonar na Silicose em estágio terminal: a experiência de um único centro  
e revisão da literatura**

**Luziélío Alves Sidney Filho**  
**Orientador: Prof. Dr. José da Silva Moreira**

**Trabalho apresentado como requisito  
parcial para obtenção do título de Doutor  
junto ao Programa de Pós-Graduação em  
Ciências Pneumológicas da Universidade  
Federal do Rio Grande do Sul.**

**Porto Alegre**  
**2015**

---

Dados internacionais de Catalogação -na- Publicação (CIP)

---

S569t Sidney Filho, Luziélío Alves.  
Transplante pulmonar na silicose em estágio terminal: a experiência de um único centro e revisão da literatura. / Luziélío Alves Sidney Filho. - 2015.  
98 f.

Orientador (a): Prof.º Dr.º José da Silva Moreira.  
Tese (Doutorado) em Ciências Pneumológicas – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, UFRGS, 2015.

1. Transplante pulmonar. 2. Silicose. 3. Sobrevida. I. Moreira, José da Silva. II. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, UFRGS. III. Título.

CDU: 616-089.843

---

## Dedicatória

*Dedico esta Tese de Doutorado a todos os pacientes com quem tive a oportunidade de conviver, de ajudar e de aprender. Especialmente àqueles que já deixaram sua história neste mundo e que hoje estão no andar superior. Com certeza ficaram em minha memória e agora estão também eternizados nestas páginas. Sem vocês nada disso seria possível!*



## **Agradecimentos**

Ao final desta jornada, de anos dedicados a esta pesquisa, sua preparação e apresentação, remete-me à memória as diversas etapas da vida que fizeram com que eu chegasse satisfeito a esse ponto. Isso só foi possível porque tive a meu lado pessoas que acreditaram em mim, que me apoiaram e que me cobraram este resultado.

Primeiramente gostaria de agradecer a minha família que sempre acreditou em mim, que foi meu verdadeiro suporte durante todas as etapas desta caminhada. À minha mãe que batalhou como um gigante para que eu formasse, abriu mão de seus sonhos para realizar os meus e que hoje pode desfrutar deste resultado com muito orgulho. Ao meu pai que sempre torceu por mim e sempre me incentivou a alcançar meus objetivos. A minha irmã Ludmila que sempre me amparou nos momentos difíceis sendo sempre uma amiga leal e zelosa, e aos meus amigos.

Um agradecimento especial a Bruno Rocha, sem o qual nada disso teria nem mesmo começado. Foi você que sonhou estes sonhos comigo, fez-me acreditar que “o impossível é só questão de opinião”. Me fez acreditar no meu potencial, nos momentos em que eu não acreditava em mais nada, e vivenciou cada momento desta luta, sem titubear, ao meu lado.

Aos meus mestres, grandes conhecedores da arte da medicina, e que me fizeram aprender mais do que cirurgia e transplante, me ensinaram a arte de fazer o bem, da melhor forma possível, com um nível de excelência raro nos dias atuais. Em especial à Dra. Letícia B. Sanchez, ao Dr. Sadi M. Schio, à Dra. Fabíola A. Perin, ao Dr. Spencer M. Camargo, ao Dr. Tiago N. Machuca, ao Dr. José C. Felicetti, e ao Dr. José J. P. Camargo.

Agradeço ao amigo Guilherme Watte que foi um grande incentivador nos momentos de decisão para a conclusão desta tese, que me ajudou e orientou na sua confecção tornando-se um grande cúmplice para o sucesso desta empreitada. Faço um agradecimento especial ao Sr. Marco Aurélio, secretário do programa PPG Ciências Pneumológicas, que desde o primeiro dia de nossa convivência foi sempre muito solícito, amigo e me ajudou em todas as etapas desta conquista. Agradeço ainda ao Dr. Bruno Hochegger pela paciência, palavras de incentivo e conselhos para que este projeto fosse conduzido na mais perfeita harmonia.

E especialmente ao Prof. Dr. José Moreira, que me recebeu de braços abertos, sempre com muita elegância e sabedoria, um orientador extraordinário! Mesmo à distância estabelecemos um carinho mútuo e uma compreensão fundamental para que eu conseguisse desenvolver este projeto. Serei eternamente grato aos conselhos, ao carinho e à paciência durante esta jornada.

## Lista de Abreviaturas

SiO <sub>2</sub>	Dióxido de silício
MA	Macrófago alveolar
IL	Interleucina
TNF	Fator de necrose tumoral
SiOH	Silanol
Ig	Imunoglobulina
NIOSH	National Institute for Occupational Safety and Health
TCAR	Tomografia Computadorizada de Alta Resolução
EUA	Estados Unidos da América
SUS	Sistema Único de Saúde
SP	São Paulo
RJ	Rio de Janeiro
MG	Minas Gerais
SC	Rio Grande do Sul
CID	Classificação Internacional de Doenças
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
VEF <sub>1</sub>	Volume Expiratório Forçado no 1º segundo
CVF	Capacidade Vital Forçada
L	Litros
TC6M	Teste de caminhada de 6 minutos
DLCO	Difusão do monóxido de carbono
HAP	Hipertensão Arterial Pulmonar
PAPm	Pressão Arterial Pulmonar média
mmHg	Milímetros de mercúrio
FPI	Fibrose Pulmonar Idiopática
PsAP	Pressão Sistólica da Artéria Pulmonar
TB	Tuberculose
LES	Lupus Eritematoso Sistêmico
AR	Artite Reumatóide
ANCA	Anticorpo Anti-citoplasma
OIT	Organização Internacional do Trabalho
FUNDACENTRO	Fundação Jorge Duprat e Figueiredo
FMP	Fibrose Maciça Pulmonar
Rx	Radiograma
PMN	Polimorfonucleares
GM-CSF	Fator estimulador de colônia de granulócitos-macrófagos
MDC	Fator estimulador de colônia de macrófagos
NK	Natural Killers

PNES	Programa Nacional de Eliminação da Silicose
NR-7	Norma Reguladora -7
PAS	Ácido Periódico de Schiff
GM/MS	Gabinete do Ministro/Ministério da Saúde
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
PaCO <sub>2</sub>	Pressão arterial de dióxido de carbono
PaO <sub>2</sub>	Pressão arterial de oxigênio
CV	Capacidade Vital
NYHA	New York Heart Association
CEC	Circulação extracorpórea
ECMO	Extra Corporeal Membrane Oxygenation
OPTN-R	US Organ Procurement and Transplantation Network Registry
PO	Pós Operatório
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HTLV	Vírus Linfotrópico da célula Humana
PPD	Derivado Purificado Protéico
HLA	Antígeno Leucocitário Humano
g	Gramas
x <sup>2</sup>	Qui-quadrado
PAP	Pressão da Artéria Pulmonar
m	Metros
kg	Kilograma
O <sub>2</sub>	Oxigênio
SpO <sub>2</sub>	Saturação Periférica de Oxigênio
Não-LTX	Não Transplantado
LTX	Transplantado
mL	Mililitros
min	Minutos
#	Número
ISHLT	The International Society for Heart & Lung Transplantation
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

## Lista de quadros e tabelas

<b>Quadro 1.</b> Atividades ocupacionais relacionadas à sílica .....	3
<b>Quadro 2.</b> Processo industrial e atividade associada à exposição à sílica .....	3
<b>Quadro 3.</b> Classificação da silicose .....	6
<b>Quadro 4.</b> Programa Nacional de Eliminação da Silicose (PNES) .....	13
<b>Quadro 5.</b> Critérios gerais de indicação do transplante de pulmão .....	15
<b>Quadro 6.</b> Parâmetros para indicação do transplante de pulmão.....	15
<b>Tabela 1.</b> Critérios para a categorização dos resultados de espirometria. ....	7
<b>Tabela 2.</b> Revisão sistemática sobre o tema transplante pulmonar e silicose .....	25
<b>Tabela 3.</b> Artigos selecionados e analisados na revisão sistemática sobre transplante pulmonar e silicose .....	26
<b>Tabela 4.</b> Dados epidemiológicos dos pacientes listados para transplante de pulmão por silicose .....	30
<b>Tabela 5.</b> Características clínicas dos pacientes avaliados para transplante pulmonar por silicose. ....	31
<b>Tabela 6.</b> Comparação funcional dos pacientes transplantados em relação aos parâmetros em lista de espera, 1º exame e melhor exame no 1º ano.....	32
<b>Tabela 7.</b> Análise dos dados trans-operatórios em relação ao risco potencial de óbito. ....	34
<b>Tabela 8.</b> Características anatomo-histo-patológicas dos pulmões explantados.....	35

## Lista de figuras e gráficos

<b>Figura 1.</b> Tomografia com opacidades centrais, bilaterais, em paciente com silicose pulmonar.....	10
<b>Figura 2.</b> Tomografia de tórax, janela mediastinal, evidenciando calcificações centrais, bilaterais, em paciente com silicose .....	11
<b>Figura 3.</b> Tomografia de tórax, janela pulmonar, evidenciando calcificações centrais, bilaterais, em paciente com silicose .....	11
<b>Gráfico 1.</b> Organograma da revisão sistemática.....	25
<b>Gráfico 2.</b> Tipo de ocupação exercida pelos pacientes listados para transplante pulmonar por silicose.....	28
<b>Gráfico 3.</b> Renda mensal em salários mínimos (SM) dos pacientes em lista para transplante pulmonar por silicose.....	29
<b>Gráfico 4.</b> Escolaridade dos pacientes em lista para transplante pulmonar por silicose.....	29
<b>Gráfico 5.</b> Estado de origem dos pacientes listados para transplante pulmonar por silicose.....	29
<b>Gráfico 6.</b> Comparação da sobrevida dos paciente transplantados e não transplantados, após admissão em lista .....	33
<b>Gráfico 7.</b> Sobrevida pós transplante.....	33

## Resumo

**Introdução:** As doenças respiratórias ocupacionais constituem um grave problema de saúde pública na realidade brasileira. A silicose é a pneumoconiose mais prevalente, considerada a principal causa de invalidez entre as doenças respiratórias ocupacionais e pode desenvolver uma forma grave de pneumopatia fibrosante levando a insuficiência respiratória crônica onde apenas o transplante pulmonar é a terapia capaz de re-estabelecer a qualidade de vida e assim prolongar a sobrevida destes indivíduos.

**Objetivo:** Fazer uma revisão sistematizada da literatura sobre o tema “transplante pulmonar” e “silicose” e “sobrevida”, além de avaliar o resultado do transplante pulmonar realizado em pacientes com silicose em estágio terminal, comparando as alterações de função pulmonar entre aqueles submetidos à cirurgia com aqueles que não foram operados, além de detectar os fatores prognósticos que podem influenciar a sobrevida dos pacientes submetidos a este procedimento.

**Métodos:** Após uma busca sistematizada na literatura sobre o tema, 40 artigos foram analisados, sendo que 13 destes descreviam sobre o tema, e cinco tratavam exclusivamente de transplante de pulmão em silicose avançada. Posteriormente, foram retrospectivamente estudados os prontuários de 26 pacientes listados para transplante pulmonar por silicose pulmonar em estágio terminal, no período entre janeiro de 1989 até junho de 2015 pelo grupo de Transplante Pulmonar da Santa Casa de Porto Alegre – RS. As características epidemiológicas, as medidas de função pulmonar analisadas através de espirometria, teste de caminhada de 6 minutos, teste de difusão do monóxido de carbono, medidas de pressões da artéria pulmonar, foram comparadas entre os grupos *transplante versus não transplante*. As variáveis categóricas são apresentadas em números absolutos e/ou porcentagem. O pequeno número da amostra não foi suficiente para garantir a normalidade e os dados foram analisados através dos testes não paramétricos do qui-quadrado ( $\chi^2$ ), teste de Mann Whitney e teste de Friedman. Para as análises pareadas, foi utilizado o teste de Wilcoxon. Para amostra menor que 5, o teste de exato de Fisher. As variáveis analisadas em relação aos eventos relacionados com mortalidade, foram estudadas através da correlação de Spearman. O sobrevida até o desfecho, estabelecida através da curva de Kaplan-Mayer. Foram assumidos valores de  $p < 0,005$  como os de significância estatística.

**Resultados:** Todos eram homens, com idade de  $45,4 \pm 11$  anos, sendo o extrativismo mineral responsável por 44,0% das ocupações. O padrão restritivo observado em 65,4 % dos casos onde 82,3% destes tinham CVF  $< 40,0\%$  do previsto (CVF de  $27,07 \pm 16,0\%$ ) com DLCO  $39 \pm 6,2\%$ , demonstrando limitação funcional importante, marcada por uma distância percorrida no TC6M muito

curta,  $267,4 \pm 104,5$  metros com dessaturação de  $10,7 \pm 5,4\%$ . A história de tabagismo foi observada em 46,2% e de tuberculose em 34,6%. A sobrevida global dos pacientes listados foi de 693,5 (46 – 5.250) dias, todavia no subgrupo dos pacientes transplantados foi de 1.226 (60 – 5.250) dias contra 288 (46 – 1.333) dias nos não transplantados ( $p= 0,002$ ). A sobrevida após o transplante foi 889 (3 – 5.176) dias, sendo de 85,7% no 1º mês, 69% no 1º ano, 44,0% em três anos e 25,0% em cinco. Apenas o tempo de isquemia foi significamente maior no grupo que faleceu ( $p= 0,042$ ), entretanto, na análise multivariada, pôde-se perceber que o tempo de isquemia ( $p= 0,000$ ,  $Ro= - 0,842$ ), o tempo de ventilação mecânica ( $p= 0,045$ ,  $Ro= - 0,507$ ) e o tempo de permanência dos drenos ( $p= 0,025$ ,  $Ro= - 0,558$ ), tiveram impacto negativo sobre a sobrevida.

**Conclusão:** Embora ainda não sejam claros os critérios de indicação de transplante em silicose avançada, observamos que os pacientes mais emagrecidos e possivelmente desnutridos, assim como aqueles com pior função pulmonar, tendem a morrer mais precocemente sem o procedimento. Por outro lado, no grupo de pacientes operados, um tempo de isquemia prolongado, o sangramento transoperatório (desde o ato cirúrgico até a retirada dos drenos) visto através da permanência dos drenos de tórax e a duração da ventilação mecânica invasiva, estiveram relacionados com óbito. Ainda que esta série seja a maior encontrada de transplante pulmonar por silicose realizada em um único centro, um número maior de pacientes deve ser estudado e acompanhados para que estas e outras questões possam ser elucidadas.

**Palavras-chave:** Lista de espera, pneumoconiose, silicose, sobrevida, transplante pulmonar.

## Abstract

**Background:** Occupational respiratory diseases are a serious public health problem in Brazil. Silicosis is the most prevalent pneumoconiosis, considered the leading cause of disability among occupational respiratory diseases. It may develop a severe form of lung fibrosis, leading to chronic respiratory failure, where only therapy that can re-establish the quality of life, and thus prolong the survival of these individuals is lung transplantation.

**Purpose:** To evaluate the outcome of lung transplantation performed in patients with silicosis in terminal stage, comparing the changes in lung function among those undergoing surgery with those who did not undergo surgery, and detect prognostic factors that may influence the survival of patients undergoing this procedure.

**Methods:** We performed a systematic literature review for key words “lung transplantation”, “silicosis”, “survival”, and found 40 articles, wherein 13 addressed this specific theme, and only five exclusively to lung transplantation due advanced (end-stage) silicosis. Then, we retrospectively studied the medical records of 26 patients listed for lung transplant by pulmonary silicosis in terminal stage, in the period from January 1989 to June 2015 by the Lung Transplant group of Santa Casa de Porto Alegre - RS. Epidemiological characteristics, lung function measurements analyzed by spirometry, 6-minute walk test, carbon monoxide diffusion test, pressure measurements of the pulmonary artery, were compared between the transplant versus not transplantation groups. Categorical variables expressed as absolute numbers and/or percentage. The small sample size was not sufficient to ensure the normality, and data were analyzed using non-parametric tests of the chi-square ( $\chi^2$ ), Mann Whitney, test and Friedman test. For paired analysis, the Wilcoxon test was used. Sample less than 5, Fisher's exact test was used. The variables analyzed related to mortality were studied by Spearman correlation. The survival rate until the outcome, established by Kaplan-Mayer curve. Values of  $p < 0.005$  assumed as statistical significance.

**Results:** All were men, aged  $45.4 \pm 11$  years, the mineral extraction accounted for 44.0% of occupation. The restrictive pattern observed in 65.4% of cases where 82.3% of them had FVC  $< 40.0\%$  of predicted (FVC  $27.1 \pm 16.0\%$ ) with DLCO  $39 \pm 6.2\%$ , showing significant functional limitation, marked by a very short distance in the 6MWT,  $267.4 \pm 104.5$  meters with desaturation  $10.7 \pm 5.4\%$ . A history of smoking was observed in 46.2% and tuberculosis in 34.6%. The overall survival of patients was found 693.5 (46 - 5,250) days, however the subgroup of transplant patients was 1.226 (60 - 5,250) against 288 days (46 - 1,333) in the non-transplanted days ( $p = 0.002$ ). The survival after transplantation was 889 (3 - 5,176) days, and 85.7% were alive at the first month, 69.0% at 1<sup>st</sup> year, 44.0% at three years, and 25.0% at five. Only the ischemic time was significantly



higher in patients who died ( $p = 0.042$ ), however, in the multivariate analysis, it was possible to realize that the ischemic time ( $p = 0.000$ ,  $r_s = -0.842$ ), the duration of mechanical ventilation ( $p = 0.045$ ,  $r_s = -0.507$ ) and the drains length of stay ( $p = 0.025$ ,  $r_s = -0.558$ ), had a negative impact on survival.

**Conclusion:** Although advanced silicosis in transplant indication criteria are still unclear, we found that the most emaciated and possibly malnourished patients, and those with poor lung function, tend to die earlier without the procedure. On the other hand, those that were operated, a prolonged ischemic time, intraoperative bleeding (from the surgery to the removal of drains) seen through the permanence of thoracic drains, and the duration of mechanical ventilation, were related to death. Although this series is the largest found related to lung transplantation due end stage silicosis performed at a single center, a larger number of patients should be studied and monitored for these and other questions can be clarified.

Keywords: Waiting list, silicosis, survival, pneumoconiosis lung transplantation.

## Sumário

1. Introdução	1
2. Justificativa	19
3. Objetivos	20
3.1. Objetivo Geral	20
3.2. Objetivos Específicos	20
4. Métodos	21
5. Resultados	25
6. Discussão	36
7. Conclusões	42
8. Considerações finais	43
9. Referências	44
	53
ANEXO 1. Folha de leitura radiológica	
ANEXO 2. Diagrama de ilustração radiográficas	54
ANEXO 3. Diagrama de ilustração radiográficas	55
ANEXO 4. Diagrama de ilustração radiográficas	56
APÊNDICE 1. Artigo revisão sistemática: Transplante pulmonar na silicose em estágio terminal: uma revisão analítica sistematizada da literatura	57
APÊNDICE 2. Artigo original: Perfil epidemiológico dos pacientes com silicose avançada atendidos em um serviço referência em transplante pulmonar no Brasil	68
APÊNDICE 3. Artigo original: Comparison of pulmonary function for end-stage silicosis lung transplantation: a single center experience	81
APÊNDICE 4. Artigo original: Outcomes of lung transplantation for end-stage silicosis: a Brazilian single center experience	90

## 1. Introdução

O primeiro relato em que se pôde estabelecer a associação entre a inalação de poeiras inorgânicas e o desenvolvimento de doenças respiratórias é atribuído a Hipócrates, com a descrição de um trabalhador de minas que desenvolvera dificuldade respiratória incapacitante. Outros relatos referem-se aos achados de resíduos de poeira em pulmões de múmias egípcias e gregas. Bernardino Ramazzini em 1705 identificou a doença em si através de seu importante trabalho *De Morbis Artificum Datriba* (Doenças do Trabalho). Já em 1960, Lohneiss relatava que “quando pó e poeira caíam sobre os pulmões, o homem adquiria doença pulmonar e dificuldade de respirar”. Inicialmente, a mineração e os trabalhos artesanais já haviam sido estabelecidos como capazes de produzir tais doenças e, com a revolução industrial, observou-se uma aceleração de processos geradores de poeira, aumentando a incidência das pneumopatias relacionadas<sup>(1-3)</sup>.

Só em 1866 “Pneumoconiose” foi proposto como termo que categorizava as doenças respiratórias relacionadas a inalação de poeiras e em 1870, Visconti descreveu o termo “Silicose” – a principal e mais freqüente das pneumoconioses, passando a ser vista como uma doença pulmonar intersticial fibronodular causada pela inalação da forma cristalina da sílica, especialmente o *quartzo* (substância amplamente encontrada na crosta terrestre) e este, quando reage com o oxigênio, forma o dióxido de silício ( $\text{SiO}_2$ ) que pode ser encontrado em duas formas: a forma amórfica (critobalita) originária de emissões vulcânicas, fibras de vidro e sílica gel; e a forma cristalina (*quartzo*) originado a partir da areia, pedras, jatos de areia, granito e silicex<sup>(4)</sup>.

Mesmo com diversos relatos associando a inalação de poeiras com o desenvolvimento de doenças pulmonares, a interpretação desta como uma questão de saúde pública, só foi estabelecida a partir do desastre do *Hawk Nest Tunnel*, no início da década de 30, nos Estados Unidos da América. Ocorreu que, na construção deste grande projeto de hidroelétrica na Virgínia do Oeste, os trabalhadores dinamitavam rochas naturais de forma seca, sem utilizarem-se de métodos de proteção. Com isso, vários ficaram doentes e alguns morreram de insuficiência respiratória ou de pneumonia. Posteriormente, outros desenvolveram silicose sendo que 400 faleceram durante o projeto<sup>(5)</sup>.

O quartzo é encontrado naturalmente na crosta terrestre, e sob variadas concentrações em pedras e arenitos, que podem ter até 67,0% de sílica, ou granito com 25,0% a 40,0%. Em situações de exposição a produtos de lava vulcânica, a cristobalita e o tridimite aparecem tanto em forma de quartzo, quanto na forma amorfa de sílica. Como amórfica, é a encontrada na indústria de pedras e pedreiras, nos jateamentos de areia, na fabricação de vidros e na mineração de carvão<sup>(5, 6)</sup>.

Desta forma, qualquer profissão que atue sobre a crosta terrestre e que exponha o trabalhador ao uso ou processamento da areia ou pedras (que contém os fragmentos de sílica), pode ser responsável pelo desenvolvimento desta pneumoconiose. Apesar disso, os trabalhadores em sua maioria, não são expostos à sílica pura, e os riscos associados dependem também da proporção dos outros componentes envolvidos na reação. Sendo assim, são consideradas partículas respiráveis, capazes de alcançar as porções mais periféricas das vias aéreas e, desta forma causar reação inflamatória local, aquelas com diâmetros menores que 10 micrômetros sendo que a dose cumulativa, medida através da concentração de poeira inalada, multiplicada pelo conteúdo de sílica cristalina e pelo tempo de exposição, é o fator mais importante para o desenvolvimento de silicose<sup>(7)</sup>.

Vários fatores estão implicados no desenvolvimento da doença, como a concentração, o tempo e a duração da exposição, o tamanho das partículas, a forma de sílica, o tempo de latência, o fato de as partículas terem sido recém quebradas ou não<sup>(8-10)</sup>.

Ao serem inaladas, as partículas de sílica depositam-se nos bronquíolos respiratórios e alvéolos; vencem o mecanismo de *clearance* mucociliar ascendente e a depuração do sistema linfático, induzindo a ativação inflamatória caracterizada inicialmente por uma alveolite. A sílica produz radicais de oxigênio, através da ativação de fagócitos, especialmente o macrófago alveolar (MA), liberando interleucina 1 (IL-1), fator de necrose tumoral (TNF) e caspase-1, que estão implicados no desenvolvimento de fibrose. A formação de silanol (SiOH) a partir superfície das partículas de sílica, reagem com oxigênio e nitrogênio das superfícies das membranas celulares, provocando a perda de sua estrutura e, assim danos teciduais<sup>(5, 7)</sup>.

Acredita-se que a interação entre o MA e a sílica, estimula o aumento da produção de surfactante pelos pneumócitos tipo II, o que poderia exercer uma espécie de *feed back* negativo sobre o MA, inibindo-o. Isso não teria efeito sobre polimorfonucleares ou fibroblastos, o que permitiria a formação de granulomas, que persistem ativos e podem ser observados mesmo após a cessação da exposição. Estes indivíduos expressam altos níveis de Imunoglobulina G (IgG), o que pode estar relacionado com a ativação de fibroblastos e à perpetuação do processo de fibrosamento intersticial. Percebe-se que a recuperação de cristais de sílica através do lavado broncoalveolar desses indivíduos não é comum, encontrando-se apenas uma linfocitose e um aumento na relação albumina/globulinas (IgG)<sup>(11)</sup>.

Pesquisas experimentais em animais sugerem que tridimita, cristobalita e quartzo são mais fibrogênicos do que a sílica em seu estado amorfo e, o acúmulo de um a três grama é suficiente para causar a doença silicose. As principais ocupações relacionadas ao desenvolvimento desta doença estão expostas no quadro 1<sup>(12)</sup>.

Quadro 1. Atividades ocupacionais relacionadas à sílica	
Perfuração	Construção; pedreira; fresagem; tunelamento
Corte	Artes; esculturas; joalheria; construção; pedreira; tunelamento; pedra de amolamento
Quebra e esmagamento	Construção; pedreira, fresagem; tunelamento
Moagem/trituração	Artes; esculturas; joalheria; construção, fresagem; tunelamento
Jateamento	Caldeira; produção de materiais dentários; produção de metais; reparo automotivo (remoção de pintura e ferrugem); artes; esculturas; construção e reparo de navios/embarcações; fundições; construção; fresagem; produção de brim e jeans; produção de lápides
Lixamento	Reparo de automoveis (remocao de pintura e ferrugem); construcao
Excavação	Agricultura; contrução; fresagem, tunelaria, mineração; pedreira; escavação de túneis
Martelamento	Caldeira; construção
Fundição e moldagem	Joalheria; fundicao; ceramica
Instalação e reparo de fornos	Moagem de ferro, aço e vidro; fundicao
Limpeza	Construção; artes; escultura; joalheria
Pó de sílica e argila	Artes; escultura; cerâmica; produção de borracha e plástico; produção de concreto
Polimento	Produção de material dentário; arte; escultura; joalheria
Manuseio de materias crus que contenham sílica	Produção e manuseio de vidro e fibra de vidro; produção de borracha e plástico; fundição; produção de cimento; manuseio de asfalto; manuseio de sabões e saponáceos

Atividades em que a exposição à sílica cristalina e ou amórfica é evidente, podem ser subdivididas conforme expresso no quadro 2<sup>(12)</sup>.

Quadro 2. Processo industrial e atividade associada à exposição à sílica		
Tipo de exposição	Exposição	
	Sílica cristalina	Sílica amorfa
Industrial	Jateamento abrasivo	Remoção de diatomáceas da crosta terrestre
	Limpeza de fornos de combustíveis fósseis e chaminés	Produção de tijolos
	Preparo de metais	Processos eletrometalúrgicos
	Mineração	Trabalhadores da agricultura (queimadas/incineração de arroz, colheita de cana de açúcar)
	Refinamento de petróleo	Produção de liga de ferro
		Fabricação de silício, ferro e cromo
Outros (artesanato e outros)	Fundição de cobre e chumbo	Exposição ocupacional a pedras-pome
	Produção de aço	Industria de alimentação animal
	Jateamento de vidro	
	Escultura de pedras contendo granito ou outras formas de sílica cristalina	

A história ocupacional é de fundamental importância no diagnóstico de silicose e, de acordo com o relatório do *National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH)* de 2002, 13,4% daqueles diagnosticados com silicose entre 1990 e 1999 foram trabalhadores da construção civil, 9,8% da mineração de metais, 7,8% da mineração de carvão, entre outros. Atenção especial tem sido dada aos trabalhadores da construção e manutenção de rodovias e estradas, uma vez que a quebra e reparo de concreto expõe estes trabalhadores a grande quantidade de poeira<sup>(5, 13)</sup>.

As atividades relacionadas com o desenvolvimento de silicose variam, tanto entre os países quanto em regiões específicas dentro deles. Akgun e colaboradores, em um estudo demográfico turco de 2008, avaliaram 157 ex-trabalhadores da indústria de jateamento sobre o tecido brim e diagnosticaram silicose em 53,1%. Em 2011, Bakan e colaboradores também avaliaram trabalhadores turcos expostos a esta atividade, confirmando a crescente correlação com o desenvolvimento de silicose entre eles. Já em 2007 Murgia e colaboradores haviam avaliado 100 ourives italianos, sendo que 23,0 % deles foram diagnosticados com silicose, através de história ocupacional e tomografia de tórax de alta resolução (TCAR). Um estudo realizado na Espanha, em trabalhadores da indústria de granito, verificou que 17,5% de 400 avaliados tinham silicose. Nos Estados Unidos da América (EUA) a mineração de carvão tem impacto importante na economia e na saúde da população, especialmente nas regiões da Virgínia do Oeste, Kentuck e dos Montes Apalaches. Por outro lado, na África do Sul, a mineração de ouro é a atividade que mais está relacionada à silicose, como mostrado por Banwari e colaboradores em avaliação de 300 mineiros, 24,3% dos quais diagnosticados com a doença. Outras atividades menos comuns também foram relatadas: trabalhadores que instalam carpetes, artesões de pedras sintéticas decorativas em Israel, e técnico dentário<sup>(8, 14-20)</sup>.

No Brasil alguns estudos foram importantes no delineamento e mapeamento das atividades relacionadas à silicose, em sua maioria atividades extrativistas do setor da mineração. Todavia, a partir do período pós-guerra, na segunda metade do século XX, também pôde-se observar ocupações relacionadas ao desenvolvimento industrial. Em 1979 o importante estudo de René Mendes, através da avaliação de 3.440 pacientes internados por tuberculose em 27 hospitais de fisiologia dos estados de São Paulo, Rio de Janeiro e Minas Gerais, selecionou, através da história clínica, 327 prováveis casos de silicotuberculose (9,5%). Em 119 desses casos (3,5%), análise dos exames de imagem sugeriam a presença de silicose. Este estudo permitiu a inferência de aproximadamente 20.000 pessoas com silicose na região sudeste do Brasil no ano de 1977<sup>(21)</sup>. No Brasil, diversas atividades aparecem como responsáveis pela ocorrência desta doença, como mineração, extração e beneficiamento de pedras, construção civil, fundição e fabricação de vidros e cerâmicas, indústria de alimentos e bebidas, indústrias de madeira e de produtos de borracha, a agricultura, a produção de petróleo cru, e materiais de serviços dentários. O garimpo na recentedécada de 90 chegou a ter aproximadamente 400.000 trabalhadores, e segundo Algranti, neste mesmo período, cerca de 6.600.000 trabalhadores estavam potencialmente expostos à sílica<sup>(21-25)</sup>.

Em 2001, Ribeiro e colaboradores avaliaram a população economicamente ativa e constataram que 2,7% estavam possivelmente expostos à sílica, 6,5% provavelmente expostos e

5,6% definitivamente expostos<sup>(26)</sup>. Outro estudo nacional sobre as internações por pneumoconioses entre os anos de 1949 a 2003, encontrou mais de 45 mil internações nesse período, a maioria de homens entre 40 a 70 anos. Em 2007, Castro e colaboradores publicaram uma análise mais detalhada das internações pelo Sistema Único de Saúde (SUS) por pneumoconioses, entre os anos de 1993 e 2003. Encontraram 2.351 nos estados da região Sudeste (SP, RJ, MG) e 1.578 nos da região Sul (SC, RS), sendo que nestes últimos a frequência maior se deu por pneumoconiose dos trabalhadores expostos ao carvão mineral, sob a Classificação Internacional de Doenças 9 e 10 (CID 9 e 10), códigos 500 e J60, respectivamente. Minas Gerais, especialmente na região de Nova Lima (área de mineração de ouro), houve maior prevalência de silicose (códigos 502 e J 62.8). O estado de Mato Grosso foi onde mais se encontrou pneumoconiose derivada de outras poeiras inorgânicas (códigos 503 e J 63.8). Em todas as regiões estudadas ou atividades, a prevalência foi sempre maior no sexo masculino (63%)<sup>(27)</sup>.

Em um estudo efetuado na cidade de Petrópolis (RJ), foram avaliados 42 escultores de pedras, onde 53,7% tinham silicose, uma prevalência muito alta segundo os autores, e que pode estar relacionada às condições adversas sob as quais eles exerciam o trabalho, como a ausência de janelas e exaustores<sup>(28)</sup>. Em Joaquim Felício (MG), Ferreira e colaboradores encontraram 43,7% dos 71 lapidários como portadores de silicose<sup>(29)</sup>. Em outro estudo, realizado na cidade de Campinas, Lido e colaboradores encontraram 1.147 portadores de pneumoconiose, sendo 92,5% destes com diagnóstico de silicose. Estes autores estratificaram ainda em pneumoconiose por poeira mista (4,45%), por rochas fosfáticas (1,13%) e por poeiras de carvão, grafite e metais duros (0,61%). Perceberam que a maior parte desses pacientes tiveram o início da exposição nas décadas de 50, 60 e 70, vindo a desenvolver a doença na década de 90<sup>(30)</sup>.

Já no município de Ametista do Sul (RS) 117 prontuários de garimpeiros locais foram avaliados, encontrando o diagnóstico de pneumoconiose em 28,0%, sendo silicose em 44,0% destes<sup>(31)</sup>. Ainda no RS, em Camaquã, foi constatado que 35,0% dos 100 trabalhadores avaliados das mineradoras de cobre eram portadores de silicose<sup>(32)</sup>. Um grande estudo realizado no ambulatório de doenças profissionais da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), 42,0% dos 300 prontuários avaliados confirmaram que os trabalhadores tinham silicose, 98% homens com idade média de 50,52 anos e período de exposição médio de 15,57 anos. A principal atividade foi a mineração (65,5%), seguida do manuseio de cerâmica (10,3%), lapidação (8,7%), metalúrgica (8,7%), pedreira (2%), garimpo (1,7%), construção civil (1,7%) e jateamento de areia (1,3%)<sup>(33)</sup>.

Um estudo no estado do Rio de Janeiro avaliou 457 pacientes atendidos em ambulatório específico de doenças ocupacionais, sendo que as principais profissões relacionadas foram:

soldadores (22,6%), pintores (11,0%), jateadores (10,0%), montadores (3,7%) e maçariqueiros (2,9%) e outras profissões<sup>(34)</sup>.

A concentração de sílica na poeira inalada varia de acordo com as atividades, sendo que na mineração de ouro e na fundição, a poeira inalada contém pelo menos 30,0% de quartzo. Na mineração de hematita e de carvão, a poeira inalada contém outras partículas não fibrogênicas, o que parece reduzir a toxicidade da sílica inalada. Sabe-se ainda que o potencial fibrogênico da tridimita é maior do que da cristobalita, e este por sua vez, é maior do que do quartzo, que é maior do que da sílica amofa<sup>(5, 35)</sup>.

As alterações estruturais causadas pela sílica no parênquima pulmonar, culminam com manifestações clínicas variadas estando relacionadas a diversos fatores como a duração da exposição e sua intensidade; o tamanho das partículas; o uso de material de proteção e características particulares de cada indivíduo. Partículas menores de 1 µm são mais tóxicas, e a concentração tolerável para a maioria dos países é de 0,05 a 0,1 mg/m<sup>3</sup>. Uma vez depositadas nas vias aéreas, em especial na zona alveolar, essas partículas agredem localmente os tecidos, algumas podendo ser carregadas até gânglios linfáticos regionais, determinando reação inflamatória, fibrose e até áreas de calcificação<sup>(36, 37)</sup>.

As alterações estruturais da arquitetura pulmonar provocam diversas manifestações clínicas, experimentadas por estes pacientes, desde tosse, associada ou não a dispnéia, culminando com insuficiência respiratória e suas repercussões. A depender da ocupação exercida e do tempo de exposição, podem ser classificadas da seguinte forma (quadro 3)<sup>(2)</sup>:

<b>Quadro 3.</b> Classificação da silicose
<u>Forma clássica:</u> desenvolve-se de forma crônica, após longos períodos de exposição, geralmente por mais de 10 a 15 anos, e por baixas concentrações de poeira. Tem evolução insidiosa sendo geralmente assintomática até que inicia-se dispnéia de caráter progressivo.
<u>Tipo acelerado:</u> desenvolve-se após um menor tempo de exposição, em torno de 5 a 10 anos e manifesta-se através de granulomas ou nódulos silicóticos.
<u>Forma aguda ou Proteinose alveolar silicótica:</u> ocorre após exposição de altas concentrações de sílica, em um período curto de tempo – geralmente relacionadas a atividades como jateamento de areia ou perfuração de rochas. Manifesta-se após poucos meses ou até cinco anos da exposição, com dispnéia intensa, astenia expressiva, perda ponderal e hipoxemia. Seu curso é rápido e fatal.

Estas manifestações clínicas podem ser mensuradas através de exames de função pulmonar, especialmente a espirometria. Montes e colaboradores avaliaram 2.579 trabalhadores expostos à sílica, 155 dos quais relacionados ao trabalho com pedras e 526 com carvão mineral. Estratificando-os quanto ao distúrbio ventilatório, apenas 8,3% daqueles apresentavam distúrbio obstrutivo ( $VEF_1 \leq 80\%$ )<sup>(38)</sup>. Em 2010, Rosenman e colaboradores avaliaram 526 espirometrias de pacientes com silicose, cujos valores encontrados foram  $VEF_1$  de  $64,5\% \pm 23,4$ ,  $CVF$   $71,8\% \pm 20,3$



e VEF<sub>1</sub>/CVF 67,2 ± 16,6 em relação ao previsto. Utilizaram como critérios para categorização dos dados espirométricos os seguintes valores assinalados na tabela (Tabela 1)<sup>(39)</sup>.

**Tabela 1.** Critérios para a categorização dos resultados de espirometria

Cat. função pulmonar*	VEF <sub>1</sub> /CVF	VEF <sub>1</sub> % do predito	CVF% do predito
Normal	≥ 70	≥ 70	≥ 70
Restritivo	≥ 70	< 70	-
Obstrutivo	< 70	-	< 70
Misto	< 70	< 70	< 70

\*Cat. função pulmonar, categorização da função pulmonar; VEF<sub>1</sub>, volume forçado expiratório no 1º segundo; CVF, capacidade vital forçada

Estes autores também avaliaram a história tabágica e relataram que 28,7% dos tabagistas tinham distúrbio obstrutivo versus 17,8% dos silicóticos não tabagistas. Parâmetros espirométricos sugestivos de distúrbio restritivo foi encontrado, respectivamente, em 18,0% versus 30,3% e, distúrbio misto em 25,5% versus 21,7%<sup>(39)</sup>. Este impacto está diretamente relacionado como tempo de exposição e inversamente com o diâmetro das partículas inaladas<sup>(40)</sup>.

Para que se comparem as populações, as seguintes fórmulas podem ser utilizadas estimando os valores esperados de VEF<sub>1</sub> e CVF, e contrapostos aos valores de referência da tabela de Knudson et al.<sup>(41-43)</sup>:

$$VEF_1 (L) = - 2,303 - 0,0254 \times idade + 3,978 \times altura \text{ em metros}$$

$$CVF (L) = - 4,424 - 0,00193 \times idade + 5,434 \times altura \text{ em metros}$$

Indubitavelmente a silicose promove um importante declínio na função pulmonar, aumentando a resistência ao fluxo aéreo e às trocas gasosas. Como as demais doenças pulmonares fibrosantes, comprometem a capacidade funcional e a sobrevida da população acometida<sup>(23, 44-46)</sup>. Diante dessas apresentações, é recomendável que o paciente tenha sua função pulmonar avaliada por meio dos testes de caminhada de 6 minutos (TC6M), de difusão de monóxido de carbono (DLCO), e espirometria. Estes testes têm papel importante no manejo e na evolução dos pacientes, porém não participam efetivamente do diagnóstico das pneumoconioses. Na doença assintomática a espirometria pode ser normal, mas ao TC6M pode-se observar dessaturação durante exercício<sup>(47)</sup>.

Na doença avançada, os dados espirométricos podem ser bastante sugestivos de doença restritiva, como observado na fibrose pulmonar ocasionada pela silicose em sua forma aguda; de doença obstrutiva, pouco ou não responsiva ao teste broncodilatador, como visto nas formas crônicas. Esta obstrução se desenvolve a partir de vários fatores, como a irritação brônquica crônica contínua, compressão das vias aéreas por nódulos silicóticos, e hiperinsuflação pulmonar com redução dos fluxos aéreos, características de enfisema<sup>(9, 48, 49)</sup>.

Um grande problema destas doenças que cursam com espessamento ou fibrose do interstício pulmonar, é o fato de restringirem a capacidade funcional reduzindo a sobrevida desta população<sup>(50, 51)</sup>. Muito desta limitação pode ser atribuída à hipertensão arterial pulmonar (HAP) induzida pelas alterações anátomo-funcionais vasculares. Valores de pressão arterial pulmonar média (PAPm) maior do que 25 mmHg em repouso, ou maior do que 30 mmHg em exercício, são definidos como hipertensão arterial pulmonar, estimados através ecocardiografia ou cateterização cardíaca direita<sup>(52-54)</sup>. Muito se tem estudado sobre a relação entre fibrose pulmonar idiopática (FPI) e HAP, todavia os dados ainda são escassos quando avalia-se sua associação com a silicose (uma das causas de hipertensão arterial pulmonar secundária) e, desta forma, extrapolam-se os conhecimentos sobre HAP, para diagnosticar hipertensão arterial pulmonar secundária a esta doença.

Em 2007 Nathan e colaboradores avaliaram 86 pacientes com diagnóstico FPI, e 40,7% apresentavam hipertensão pulmonar, com PAPm de 30,3 mmHg. Estes autores não viram relação entre as medidas do valor predito da CVF ou da DLCO com os valores de PAPm, porém sugeriram que a desproporção entre CVF e DLCO (CVF%/DLCO) parece ser um bom preditor da limitação funcional, principalmente para uma DLCO inferior a 40,0%, pelo menos na FPI<sup>(55)</sup>. Outro dado que pode e deve ser utilizado na avaliação destes pacientes com FPI e HAP, é a presença de hipoxemia e de limitação ao exercício, caracterizados através da redução na distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (TC6M)<sup>(56, 57)</sup>. Apesar de o cateterismo cardíaco direito ser o padrão áureo na confirmação da medida das pressões pulmonares, uma fórmula que utiliza dados não invasivos foi validada e pode ser usada para este fim:  $PAPm = - 11,9 + 0,272 \times SpO_2 + 0,0659 \times (100 - SpO_2) + 3,06 \times (CVF\%/DLCO)$ . Todavia, o ecocardiograma é ainda o exame mais utilizado para estimar a pressão sistólica da artéria pulmonar (PsAP), com uma sensibilidade de 72,0% e especificidade de 62,0% em pacientes com FPI avançada, ficando os métodos invasivos indicados apenas nos casos em que haja impacto terapêutico, como no transplante pulmonar<sup>(58)</sup>.

Algumas outras condições também estão intimamente relacionadas à silicose, especialmente a tuberculose (TB), e impactam significativamente na perda do VEF<sub>1</sub> e, isoladamente a tuberculose, parece ser o maior preditor para a perda de CVF. Atribui-se um risco 3,5 vezes maior de TB nos silicóticos, o que torna a quimioprofilaxia uma abordagem interessante para esta população – apesar de o Ministério da Saúde brasileiro preconizá-la somente nos casos de reatividade ao PPD superior a 10 mm<sup>(59-62)</sup>.

Doenças reumatológicas podem sobrepor-se aos quadros de silicose pulmonar, com risco duas a oito vezes maior para o desenvolvimento de Lupus Eritematoso Sistêmico (LES) e Artrite

Reumatóide (AR), e de 24 vezes para o desenvolvimento de esclerodemia e vasculites ANCA positivo<sup>(63)</sup>.

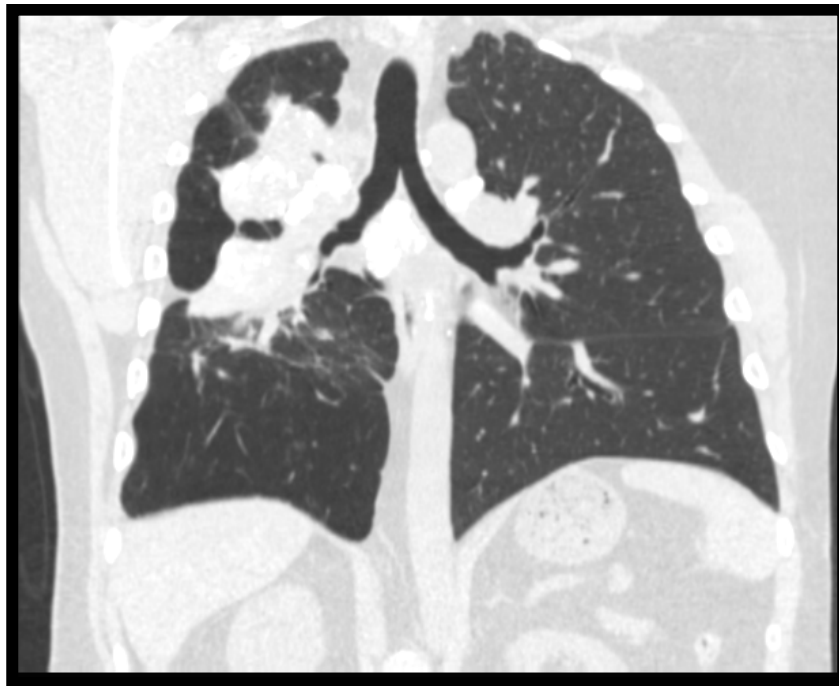
Embora alguns autores sustentem não haver relação direta entre silicose e o desenvolvimento de câncer de pulmão, a agência internacional de pesquisa de câncer (*International Agency for Research on Cancer IARC*), a partir de 1996, passou a classificar a sílica como substância sabidamente causadora de câncer (grupo I), apesar de a silicose enquanto doença ser ainda motivo de discussão, uma vez que fatores confundidores parecem ser os responsáveis, principalmente porque muitos destes pacientes são tabagistas ou ex-tabagistas, podendo haver sobreposição de fatores indutores de neoplasias<sup>(64, 65)</sup>.

O diagnóstico de pneumoconiose/silicose está baseado no tripé formado entre a história clínica, o inquérito epidemiológico-ocupacional, e nas alterações radiográficas. Embora características, estas não podem por si serem consideradas patognomônicas da exposição à poeira, e portanto, a Organização Internacional do Trabalho (OIT), definiu padrões que devem ser utilizados, sendo posteriormente validados nas “Diretrizes para utilização da classificação Internacional da OIT de radiografias de pneumoconioses – edição revisada 2000” da FUNDACENTRO ligada ao Ministério do Trabalho<sup>(66)</sup>.

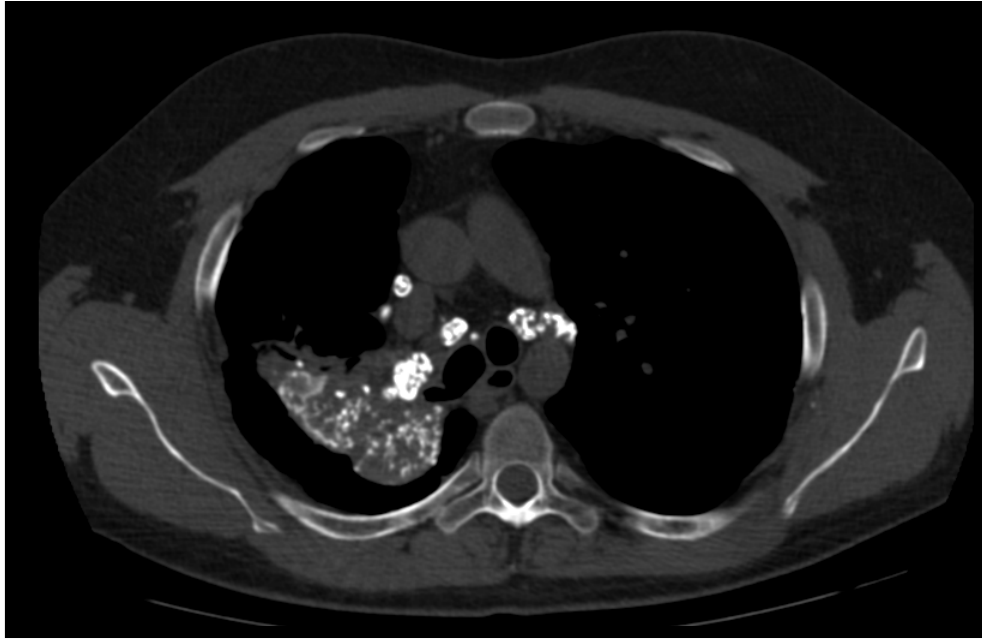
Inicialmente a radiografia deve ser classificada quanto à sua qualidade técnica em: 1. Boa; 2. Aceitável, sem nenhum defeito técnico que possa comprometer a classificação da radiografia para pneumoconiose; 3. Aceitável, com alguns defeitos técnicos, mas ainda adequada para fins de classificação; 4. Inaceitável para fins de classificação. Depois, então, é que devem ser avaliadas as anormalidades do parênquima pulmonar.

É recomendação da OIT e da FUNDACENTRO que, em estudos epidemiológicos, sejam feitas pelo menos duas leituras independentes, preferencialmente mais de duas, de todas as radiografias. Como protocolo para a leitura das radiografias, não se deve considerar nenhuma outra informação sobre os indivíduos que estão sendo estudados. Então, são anotados os seguintes critérios avaliados: **profusão** (categorias 0, 1, 2 ou 3) entre suas 12 subcategorias; **tamanho** com diâmetros de 0 a 1,5 mm(p); 1,5 a 3 mm(q), ou 3,0 a 10,0 mm(r); e **forma** através das larguras até 1,5 mm(s), entre 1,5 e 3,0 mm (t); ou entre 3,0 e 10,0 mm (u). Quando tratar-se de grandes opacidades, aquelas maiores de 10,0 mm, devem ser definidas como **A** (até 50,0 mm); **B** (entre 50,0 mm, desde que não excedam a área equivalente a zona superior direita); ou **C** (com área que exceda a zona superior direita do pulmão, ou várias grandes opacidades cujas áreas somadas excedam a equivalência dessa área). Já para as anormalidades pleurais, devem ser divididas em espessamento pleural circunscrito (placas pleurais), obliteração do seio costofrênico e espessamento pleural difuso (Anexos 1, 2, 3 e 4)<sup>(66)</sup>.

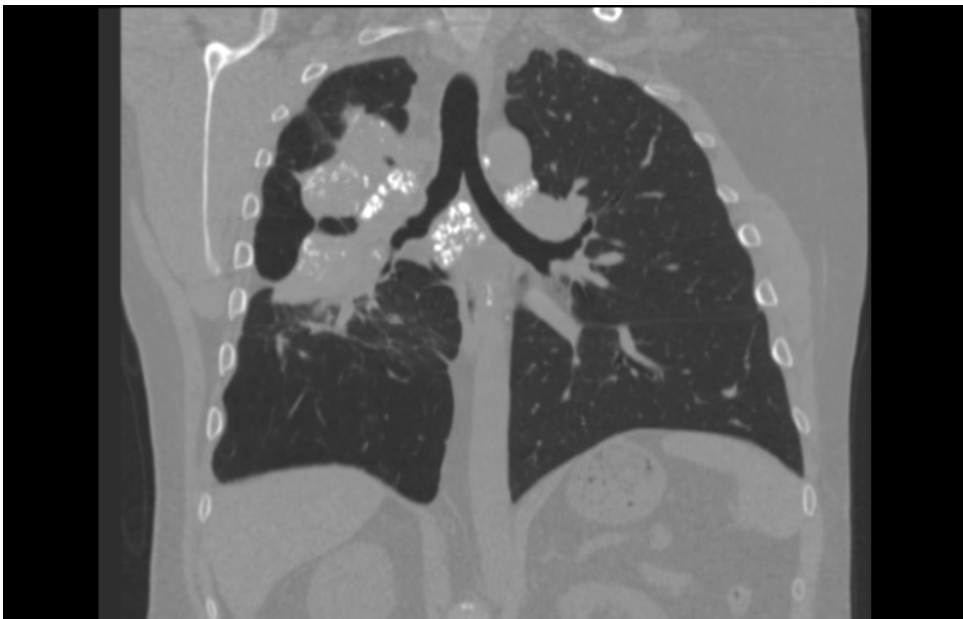
Radiologicamente, a silicose assumirá padrões característicos de acordo com a manifestação clínica. Na forma crônica, observa-se um padrão micronodular bilateral, com nódulos variando de 1,0 a 10,0 mm de diâmetro, sendo sua distribuição principalmente nos lobos superiores, uniforme, densos e simétricos. Estes podem calcificar, com uma tendência de localização subpleural (aspecto em pingo de vela). Com o progredir da doença, tais nódulos podem aglomerar-se, formando grandes opacidades bilaterais, denominados de fibrose maciça progressiva (FMP) – com nódulos maiores que 10,0 mm, acometendo as porções médias e superiores dos pulmões – geralmente associada a dispnéia progressiva e incapacitante especialmente nas pneumoconioses de mineiros de carvão e na silicose. Algumas vezes, as alterações radiológicas iniciam-se por linfonodomegalia mediastinal e peri-hilar, com calcificações periféricas, assumindo o aspecto de casca de ovo (*egg Shell*) (Figuras 1, 2 e 3)<sup>(2, 9)</sup>.



**Figura 1.** Tomografia com opacidades centrais, bilaterais, em paciente com silicose pulmonar.



**Figura 2.** Tomografia de tórax, janela mediastinal, evidenciando calcificações centrais, bilaterais, em paciente com silicose.



**Figura 3.** Tomografia de tórax, janela pulmonar, evidenciando calcificações centrais, bilaterais, em paciente com silicose

Na forma aguda – proteinose alveolar silicótica – evidencia-se um padrão de infiltrado alveolar bilateral, com distribuição difusa ao radiograma do tórax (Rx tórax). Já na tomografia de tórax de alta resolução (TCAR), são vistas opacidades nodulares centro lobulares em vidro fosco com espessamento septal liso e padrão em mosaico, muitas vezes compatível com pneumonia crônica intersticial/fibrose pulmonar idiopática (FPI)<sup>(67)</sup>. Cada vez mais a TCAR tem sido utilizada no diagnóstico e manejo da silicose pulmonar, pois auxilia na detecção precoce de pequenas

opacidades (sensibilidade de 86,0% versus 54,0% das radiografias). Estas alterações estão diretamente relacionadas ao comprometimento funcional, e quando existem grandes opacidades, espera-se redução importante da DLCO, na complacência estática e dinâmica pulmonar, assim como no fluxo aéreo. O impasse está em ainda não haver modelos visuais padronizados de tomografias dos pacientes silicóticos, permitindo grande variabilidade interindividual nas leituras, diferentemente da análise das radiografia<sup>(68)</sup>. Em um estudo nacional publicado em 2001 por Marchiori, Dantas e Nobre, os autores buscaram correlacionar os achados radiológicos com a histologia e observaram que havia predominância dos nódulos nos lobos superiores, principalmente nas regiões posteriores, com padrão peribroncovascular composto por células, tecido fibrótico ou material hialino. Viram ainda que havia sinais de enfisema em 50,0% dos casos, e espessamento pleural e/ou calcificação de linfonodos mediastinais <sup>(69)</sup>. Embora sejam estes os achados mais comuns, outros também são relatados e devem ser aventados frente à hipótese de silicose, como foi observado por Arakawa e colaboradores que em um estudo demográfico, encontraram 11,5% das tomografias analisadas de pacientes com silicose o padrão de pneumonia intersticial crônica, como opacidades em vidro fosco, reticulares, ou em favo de mel ou fibrose<sup>(67)</sup>.

Estas características radiológicas geralmente encontradas nos casos de silicose podem ser explicadas pelos mecanismos que envolvem o processo de inalação das partículas, que são os seguintes<sup>(70)</sup>:

1. Impactação e sedimentação determinados pelo diâmetro aerodinâmico das fibras minerais que assumem diâmetro três vezes maior do que o seu diâmetro físico;
2. Precipitação eletrostática gerada através de forças elétricas em direções opostas, observada especialmente com as fibras de asbesto;
3. Interseção causada pelo tamanho da fibra que facilita seu contato com o parênquima em si;
4. Deslocamento difuso através das colisões entre as moléculas presentes no inalado e as partículas das fibras.

Uma oportunidade de se estudar uma grande população exposta a inalação de sílica e os mecanismos envolvidos neste processo, ocorreu após o desastre do *World Trade Center*, nos Estados Unidos em 2001<sup>(71)</sup>. Em 2012 Nolan e colaboradores avaliaram 801 pessoas expostas durante o evento, e os marcadores que poderiam estar envolvidos na geração do processo fibrótico, tendo sido observado aumento e ativação de polimorfonucleares (PMN), com liberação de mediadores como fator estimulador de colônia de granulócitos-macrófago (GM-CSF), fator estimulador de colônias do macrófagos (MDC), fator estimulador de colônia de granulócitos (G-CSF), interleucina (IL) 6, e IL-15, especialmente os dois primeiros<sup>(72)</sup>. Ainda nesta tentativa de se

identificar os mediadores envolvidos neste processo inflamatório, De Castro, Da Silva e Lemle, em 2004, estudaram o soro de 58 pacientes expostos à sílica e viram que as medidas das imunoglobulinas (Ig) A, G e M encontravam-se significativamente aumentadas nessa população<sup>(73)</sup>. Na análise do lavado broncoalveolar de pacientes expostos à sílica, Ferreira e colaboradores observaram pleocitose com predomínio de macrófagos alveolares e linfócitos não maduros CD2+CD4+; CD2+CD8+ e CD4-CD8-, sugerindo que ocorra linfopoesse extratímica por órgãos linfóides terciários, localizados no interstício pulmonar, sem haver aumento das células *natural killer* (NK) CD56+, de plasmócitos ou de linfócitos B (CD19+), resultando em aumento das imunoglobulinas A e G no microambiente pulmonar<sup>(74)</sup>. Acredita-se também que a partícula de sílica sequestrada pelo macrófago alveolar induz à geração de radicais livres que alteram a membrana lisossomal, liberando catepsina D no citoplasma, que por sua vez promove a despolarização da mitocôndria, com ativação de caspase 3 e 9, culminando com apoptose<sup>(11)</sup>.

Mesmo com a busca por marcadores que permitam compreender os mecanismos implicados no desenvolvimento desta doença, nenhum foi capaz de auxiliar no diagnóstico, sendo este definido, como já relatado, através do tripé formado entre história clínica, história ocupacional e os achados radiográficos. Outrora considerada uma doença rara, especialmente em países com leis rigorosas de proteção à saúde do trabalhador, sabe-se que o que ocorre é um escape diagnóstico associado à subnotificação, principalmente nos países em desenvolvimento, onde a observância à legislação é mais precária. Apesar disso, silicose ainda ocorre em países como os Estados Unidos, onde é a principal causa de invalidez por doenças respiratórias ocupacionais<sup>(2, 7, 9)</sup>.

No Brasil, ainda que o processo de industrialização tenha iniciado tardiamente, as atividades extrativistas, especialmente no setor de mineração, marcam a história das pneumoconioses brasileira. Com o decorrer do tempo, um maior contingente passou a ser exposto a esta doença, tornando-se um grave problema social. Acredita-se que entre 1999 e 2000, 1.815.953 trabalhadores de empregos formais estavam expostos à sílica por mais de 30,0% de sua jornada de trabalho; entretanto, os dados nacionais ainda são frágeis e recentes, por vezes subestimados. No intuito de se controlar esta endemia, em 2002 o governo brasileiro lançou o Programa Nacional de Eliminação da Silicose (PNES), cujos objetivos principais podem ser vistos no quadro 4<sup>(9, 22, 75, 76)</sup>.

<b>Quadro 4.</b> Programa Nacional de Eliminação da Silicose (PNES)	
1.	Definição e implementação de uma legislação específica para as pneumoconioses
2.	Criação de um banco de dados nacional sobre a exposição à sílica e silicose
3.	Qualificação de recursos humanos e de produção nacional técnico-científica de alta qualidade
4.	Desenvolvimento de estudos específicos com fins de implementação de ramos de atividade

As medidas de proteção individual destes trabalhadores, associadas ao diagnóstico precoce, são fundamentais para o alcance das metas estabelecidas pelo governo federal. A prevenção primária se faz mediante a redução do risco de geração e disseminação de aerossóis por meio de umidificação, ventilação e exaustão do ambiente, e a lavagem das roupas contendo poeiras na própria empresa. A prevenção secundária, através de rastreamento médico padronizado baseado na NR-7, e o diagnóstico realizado através de cuidadosa anamnese profissional, associada a alterações radiológicas compatíveis, sendo raramente necessário recorrer-se à biópsia pulmonar – somente indicada na presença de alterações radiológicas sugestivas, sem dados epidemiológicos que corroborem a associação. Nos casos duvidosos, a biópsia transbrônquica pode ser utilizada, com resultados satisfatórios<sup>(7, 9)</sup>.

Quando necessária, a biópsia pulmonar auxilia no diagnóstico, com a análise histológica mostrando estrutura acelular centralizada, formada por tecido fibroso hialino, circundado por fibras colágenas de distribuição concêntrica, por reticulina, linfócitos e macrófagos. Na forma aguda, os espaços aéreos estão preenchidos por material proteináceo, eosinofílico, rico em lipídeos ácido periódico-reativo de Schiff positivo (PAS positivo). Sob a luz polarizada, podem ser visualizadas partículas birrefringentes na periferia dos nódulos, porém com baixo rendimento para o diagnóstico<sup>(7, 9)</sup>.

A silicose, assim como outras pneumoconioses, são doenças de notificação compulsória, e quando estabelecido o diagnóstico, o afastamento do indivíduo das atividades desencadeantes é fundamental para limitar a progressão da doença (Portaria GM/MS 777 de 28 de abril de 2004), apesar de não ser capaz de inibi-la. Isso faz com que uma parcela expressiva dos acometidos desenvolva estágios avançados de limitação da função pulmonar. É na verdade uma doença crônica, de caráter irreversível, não havendo tratamento específico, mesmo quando diagnosticada precocemente e procedido o afastamento do contato com o agente causal. Algumas tentativas de lavagem pulmonar não apresentaram bons resultados, fato justificado pela fisiopatogenia de doença intersticial característica desta condição. O uso de substâncias como surfactante sintético, tetrandrina ou de corticosteróides não trouxe benefícios sustentáveis<sup>(11, 17, 77)</sup>.

Do exposto, percebe-se que essa é uma doença que invariavelmente evolui com insuficiência respiratória crônica, atingindo estágios caracterizados como pulmão terminal, onde a única forma possível de aumento da sobrevida é através do transplante pulmonar, indicado nas situações em que, clínica e funcionalmente espera-se que com tal procedimento, melhora importante na qualidade de vida e na sobrevida seja obtida. É claro que a expectativa de vida pós-transplante deve ser maior do que aquela esperada se não fosse ele realizado, mas para tanto o paciente deve apresentar condições clínicas mínimas para suportar o procedimento <sup>(9, 78, 79)</sup>.



De modo geral, são indicados como candidatos ao transplante de pulmão aqueles com doença pulmonar crônica em estágio terminal, cuja toda possibilidade de tratamento clínico ou cirúrgico tenha sido esgotada. O objetivo principal, de aumentar a sobrevida, é bem demonstrado em pacientes com fibrose cística, fibrose pulmonar idiopática e hipertensão pulmonar. Todavia, para os casos de enfisema avançado, ainda não existe consenso sobre aumento global da sobrevida. Estas quatro doenças em conjunto, respondem por 80,0% de todas as indicações de transplante de pulmão, que em última análise, é tão somente uma opção paliativa, e não definitivamente curativa<sup>(80-82)</sup>.

Os critérios gerais de indicação e contraindicação estão sinalizados nos quadros a seguir (quadros 5 e 6)<sup>(79)</sup>.

<b>Quadro 5.</b> Critérios gerais de indicação do transplante de pulmão	
1.	Doença pulmonar grave e limitadora da capacidade pulmonar funcional
2.	Tratamento medicamentoso otimizado, porém insuficiente ou indisponível
3.	Expectativa de vida sem o transplante menor que dois anos
4.	Estado nutricional satisfatório com peso entre 80% a 120% do previsto para a idade
5.	Condição psicossocial adequada
6.	Idade menor que 65 anos
7.	Exclusão das seguintes contraindicações absolutas:
a.	instabilidade clínica grave
b.	infecção pulmonar ativa
c.	disfunção de órgãos alvo como fígado e rins
d.	neoplasia tratada há menos de dois anos
e.	infecção pelo HIV
f.	infecção pelo vírus da hepatite B com dano hepático comprovado
g.	infecção pelo vírus da hepatite C com dano hepático comprovado
h.	cardiopatia grave
i.	tabagismo ativo
j.	ausência de estrutura familiar e social adequadas para o apoio

<b>Quadro 6.</b> Parâmetros para indicação do transplante de pulmão.	
<u>Pneumopatia terminal</u>	<u>Critérios para o transplante de pulmão</u>
Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC)	FEV <sub>1</sub> < 25% de previsto (irreversível) PaCO <sub>2</sub> ≥ 55 mmHg Paciente com hipertensão pulmonar ou rápida deterioração clínica
Fibrose Cística	FEV <sub>1</sub> < 30% Se FEV <sub>1</sub> > 30% e piora clínica progressiva com hemoptise, hospitalizações frequentes ou rápida deterioração funcional PaCO <sub>2</sub> > 50 mmHg e PaO <sub>2</sub> < 55 mmHg na gasometria arterial em repouso Paciente feminina com rápida piora clínica (pacientes femininas têm pior prognóstico)
Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI)	Paciente sintomático com doença em progressão, apesar de tratamento adequado Capacidade Vital (CV) < 60% do previsto DLCO (corrigida) < 50 % do previsto

Em linhas gerais, são pacientes portadores de pneumopatia terminal com severa limitação funcional cuja expectativa de vida, sem o transplante, é menor do que 50,0% em dois a três anos, estimada como classificação III ou IV da *New York Heart Association* (NYHA). Como parte da avaliação, devem ser avaliadas as seguintes variáveis: tipo sanguíneo, medidas de avaliação da função respiratória com espirometria, TC6M, DLCO, exames de imagem pré-operatórios, medidas de perfusão pulmonar e medidas de pressões da artéria pulmonar<sup>(79, 83)</sup>.

A fim de se padronizar a ordem dos pacientes em lista para transplante, as doenças menos comuns, que correspondem a 20,0% do total, foram categorizadas junto às quatro principais indicações, de acordo com suas características semelhantes, sejam elas clínicas ou por fatores de risco como: dados da espirometria, pressão sistólica de artéria pulmonar, quantidade de oxigênio utilizado em repouso, uso de ventilação mecânica invasiva, idade, índice de massa corpórea, diabetes, *status* funcional, TC6M e PaCO<sub>2</sub><sup>(82)</sup>.

Atualmente, consensos e diretrizes nacionais e internacionais para transplante de pulmão estabelecem os critérios de referenciamento e de indicação para as seguintes doenças: DPOC, fibrose cística e bronquiectasias, FPI e pneumonia intersticial não específica, fibrose pulmonar associada a doenças vasculares do colágeno, hipertensão pulmonar, sarcoidose, linfangioliomomatose, e histiocitose/granuloma eosinofílico<sup>(58, 79, 83)</sup>.

Percebe-se com isso que a indicação de transplante de pulmão nos casos de silicose avançada em estágio terminal é pouco conhecida e estudada, limitando-se na maioria das vezes a relatos ou série de casos, perfazendo algo entre 0,5% a 5,0%, mas sempre em torno de cinco pacientes do total ou agrupados em outras indicações<sup>(84-87)</sup>.

O primeiro relato foi feito por White e colaboradores em 1966 – o terceiro transplante relatado em humanos com doador cadáver. Estes autores transplantaram o pulmão esquerdo de um paciente de 31 anos que trabalhara no jateamento de areia desde 1957, com CVF 1,11L (28,8% do previsto) e DLCO 40,4% do previsto, em repouso. No momento do transplante encontrava-se traqueostomizado, sob ventilação mecânica invasiva, e o procedimento foi efetuado sem uso de circulação extracorpórea. O paciente faleceu no 7º dia pós-operatório, do que eles consideraram pneumonite terminal por rejeição aguda<sup>(88)</sup>.

Em uma publicação Latino-Americana de 2007, quatro dos 38 pacientes transplantados (10,52%) o foram por silicose. Os autores relatam intensas aderências pleuro-pulmonares, responsáveis por grandes volumes de sangramento e por um tempo maior do ato cirúrgico, o que incorreu em maior tempo de internação. Entretanto, no acompanhamento a longo prazo, ocorreu melhora significativa nos volumes espirométricos e na distância percorrida no TC6M<sup>(89)</sup>.

Em 2010, Chida e colaboradores relatam um transplante de pulmão direito de um paciente de 35 anos, esquizofrênico, que havia ingerido uma grande quantidade de pó de limpeza, tendo vomitado e, em sequência, aspirado este conteúdo, desenvolvendo sofrimento respiratório agudo grave e hipotensão. A avaliação funcional inicial mostrava CVF 29,1%, FEV<sub>1</sub> 0,55L (55,4%), PaCO<sub>2</sub> 84,7 mmHg, e PaO<sub>2</sub> 56,0 mmHg, em uso de 1,5 L/min. de oxigênio. Estes autores relatam dificuldade técnica no transoperatório devido às aderências pleuro-pulmonares de uma pleurodese prévia, sendo utilizado *bypass* cardiopulmonar (CEC) durante a cirurgia<sup>(90)</sup>.

Em um estudo retrospectivo apresentado por Mao e colaboradores, cinco (4,9%) dos transplantes foram efetuados devido à silicose, todos em trabalhadores da mineração com tempo de exposição entre 2 a 5 anos. Foram diagnosticados com hipertensão pulmonar, hipoxemia e hipercapnia. Três (60,0%) necessitaram de oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) e quatro (80,0%) foram transplantados unilateralmente<sup>(91)</sup>.

Singer et al., em 2012, extraíram dos dados do *US Organ Procurement and Transplantation Network Registry (OPTN-R)*, durante os anos de 2005 a 2010, a sobrevida de 19 pacientes transplantados por silicose e 18 por outras pneumoconioses. Encontraram sobrevida em seis meses, um ano e três anos, respectivamente 86,0%, 86,0% e 76,0% no primeiro grupo, e 89,0%, 84,0% e 67,0% no segundo grupo<sup>(92)</sup>.

A complexidade do transplante em silicóticos incorre em complicações além daquelas esperadas nos transplantes pelas demais causas. Em 2000, Gilkeson, Lange e Kirby reportaram um paciente de 34 anos com silicose por jateamento de areia, VEF<sub>1</sub> pré-operatório de 0,67L (18,0%) e DLCO de 30,0%, e que apresentou torção pulmonar pós-operatória (PO). Este paciente foi extubado no 1º PO, e sobreviveu pelo menos seis meses, sem necessidade de intervenção cirúrgica sobre a torção<sup>(93)</sup>.

Em 2009, Fernandes, Castro e Reganón relataram a complicação por embolia gordurosa de um paciente de 41 anos com história de silicose terminal, em uso de metilprednisolona e oxigenoterapia domiciliar. Foi extubado no 4º dia PO, mas 12h após foi re-intubado por falência respiratória. Evoluiu com insuficiência renal dialítica, e a biópsia transbrônquica mostrou dano alveolar difuso e pneumonia em organização, associados a sinais de embolização por tecido de medula óssea. Este paciente veio a falecer em 15 dias. Os autores atribuíram a embolia à fratura de ossos longos sofrida pelo doador<sup>(94)</sup>.

Quer seja pela subnotificação, pela gravidade ou ainda pela complexidade técnica do transplante pulmonar nos casos de silicose avançada em estágio terminal, poucos são os centros que realizam este procedimento.

Por ser esta uma doença prevalente no Brasil, é de se esperar que países em situação semelhante tenham dados análogos, e que possam ser apresentados à literatura mundial.

O serviço de Cirurgia Torácica da Santa Casa de Porto Alegre fez seu primeiro transplante de pulmão em 1989 e, ao longo dos próximos 26 anos, acumulou experiência apreciável no procedimento por silicose.

## **2. Justificativa**

O presente trabalho, faz uma revisão analítica sistematizada da literatura sobre o tema transplante pulmonar em silicose avançada (em estágio terminal) e a sobrevida, assim como analisa a sobrevida dos pacientes submetidos ao transplante pulmonar por silicose avançada e os fatores que influenciam em seu desfecho. Justifica-se pela importância desta comorbidade nos países em desenvolvimento e pelo desafio que estes centros transplantadores têm enfrentado em lidar com tal situação. Os resultados encontrados nesta série de casos podem contribuir para uma melhor compreensão dos critérios de indicação, e assim aumentar o sucesso dos transplantes realizados sob esta indicação em particular.

### **3. Objetivos**

#### **3.1. Objetivo geral**

- Avaliar o resultado do transplante pulmonar realizado em pacientes com silicose em estágio terminal.

#### **3.2. Objetivos específicos**

- Fazer uma revisão ampla da literatura, de forma sistematizada e analítica, sobre o tema transplante pulmonar em silicose avançada x sobrevida.
- Comparar as alterações da função pulmonar entre pacientes portadores de silicose em estágio terminal submetidos ao transplante pulmonar com aqueles que não foram transplantados.
- Detectar os fatores prognósticos que podem influenciar a sobrevida dos pacientes submetidos ao transplante pulmonar por esta indicação.

## 4. Métodos

Inicialmente realizou-se uma extensa revisão sistemática sobre o tema nas principais bases bibliográficas da área de saúde disponíveis: *PubMed*, *Embase*, *LILACS*, *The Cochrane Library* e *EBM reviews*. A pesquisa compreendeu o período de 1990 a 2015. Depois de diversos testes aplicando combinações, sinônimos e subtemas, foram escolhidos os termos de busca: *wating list*, *lung transplantation*, *silicosis*, *pneumoconiosis*, *survival*, de acordo com a terminologia da base de dados. A escolha dos melhores termos a serem utilizados na estratégia de busca foi cuidadosamente procedida nos vocabulários do *Medical Subject Headings (MeSH)*, assim como nos descritores do *Embase (EMTREE)* e *Descritores em Ciências da Saúde (DeCS)*. Através da leitura dos títulos e resumos, foi efetuada a primeira seleção dos artigos. Os trabalhos de interesse e potencialmente relevantes foram selecionados e lidos na íntegra.

A estratégia de busca envolveu três etapas: inclusão de termos relacionados à condição (transplante pulmonar x silicose); inserção de termos relacionados ao desfecho (sobrevida); e inclusão de termos relacionados à metodologia dos estudos clínicos. A observância desses passos conferiu aumento na sensibilidade da revisão. A cada etapa foram excluídos os estudos que envolviam animais de experimentação. As referências bibliográficas dos estudos também foram analisadas, procurando-se identificar artigos que porventura tivessem escapado às bases de dados. Uma busca manual de artigos em revisão não indexados foi também implementada, e mantidos contatos com especialistas da área sobre eventuais estudos ainda não publicados.

Os critérios de inclusão de artigos para esta revisão sistemática foram: estudos de pacientes submetidos a transplante pulmonar por pneumoconiose/silicose publicados no período de janeiro de 1990 julho de 2015; estudos que dissertassem sobre a sobrevivida dos pacientes transplantados por silicose; estudos que contivessem o seguimento pós-operatório com análise de fatores de risco; estudos que mensurassem a morbidade, mortalidade e qualidade de vida após o transplante por silicose; estudos prospectivos randomizados, retrospectivos e relatos de caso. Foram considerados os estudos publicados em língua inglesa, espanhola e portuguesa.

Os critérios de exclusão foram: estudos baseados em transplante pulmonar por outras causas; aqueles em que o tratamento para silicose não fora o transplante, artigos de revisão sobre o tema e estudos onde não havia descrição da sobrevivida.

Dois revisores independentes fizeram a seleção final dos artigos e a análise individual de cada um deles. Informações como dados demográficos, tamanho da amostra, características do estudo, metodologia, intervenções, resultados e seguimento, foram extraídos de todos os artigos

selecionados. Em caso de discordância, os artigos eram revisados em busca de uma posição consensual e, na ausência desta, recorria-se a um terceiro revisor.

Foi preenchida uma ficha de cadastro para cada artigo selecionado contendo os seguintes itens: título e número identificador, autor, ano de publicação, número de participantes, características demográficas dos participantes, sobrevida, tempo de acompanhamento, desenho do estudo, resultados obtidos e limitações do estudo. Considerando-se o objetivo desta revisão, foram obedecidos os critérios estabelecidos, formulando perguntas específicas para cada um dos estudos em análise e, se as respostas estivessem contidas na metodologia do estudo, ele seria automaticamente considerado de boa qualidade. A Cochrane Collaboration define como variáveis que avaliam não somente a qualidade científica de um estudo, como também estabelece o seu nível de evidência: alocação (adequada, inadequada, indefinida); estudo cego para intervenção e para os resultados; e análise das perdas e seguimento.

A seguir, foi efetuado o estudo retrospectivo de uma série de casos de 26 pacientes com indicação de transplante pulmonar por silicose em estágio terminal, avaliados nos ambulatórios do grupo de transplante pulmonar da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, entre Janeiro de 1989 a Julho de 2015. Nesse grupo, o diagnóstico de silicose foi realizado através dos critérios estabelecidos pela Organização Mundial da Saúde e Ministério da Saúde do Brasil com base na anamnese e minuciosa história laboral de exposição à sílica, associadas às imagens radiológicas pulmonares compatíveis com a doença, definidas pela Organização Internacional do Trabalho (OIT) e pelo Ministério do Trabalho/FUNDACENTRO.

Todos os pacientes foram conduzidos previamente por seus médicos assistentes até o momento de grave deterioração da função pulmonar, sendo então encaminhados para avaliação de transplante. Na avaliação do grupo de transplante, todos foram submetidos a minuciosos inquérito ocupacional de exposição à sílica, e avaliados através de espirometria, teste de caminhada de 6 minutos (TC6M), difusão do monóxido de carbono (DLCO), ecocardiograma, cateterização cardíaca direita e esquerda, radiografia e tomografia do tórax e seios da face, desintometria óssea, pesquisa de infecções crônicas como HIV, hepatites A, B e C, Ebstein Bar Vírus, Sífilis, HTLV 1 e 2, Citomegalovírus, infecções respiratórias ou urinárias e tuberculose. Os pacientes foram submetidos ao teste de intradermo-reação de Mantoux (PPD), e para aqueles reatores fortes era instituída quimioprofilaxia com isoniazida por 6 meses.

Como nem todos os exames foram realizados em um único laboratório, naqueles em que os critérios foram limítrofes ou dúbios, os exames foram repetidos para a confirmação definitiva. Os valores da espirometria foram recalculados, com base nos resultados dos exames trazidos pelos



paciente, de acordo com o peso, altura, idade e sexo, utilizando-se as recomendações de Knudson<sup>(41)</sup>.

Nos pacientes tabagistas, um período mínimo de 6 meses de abstinência foi exigido para ingresso em lista de espera para o transplante. A carga tabágica foi expressa como anos de exposição multiplicados pelo número de maços por dia (anos.maço). O inquérito psicossocial foi realizado pela equipe de psicólogos, psiquiatras e assistente sociais, com vistas à determinação da renda familiar (padronizado na proporção de salários mínimos recebidos por mês), ajuste familiar e social capazes de suportar o transplante, e necessidade de ajuste medicamentoso para controle de distúrbios psiquiátricos. Nos casos avançados ou de difícil controle, era contraindicado o ingresso do paciente em lista de transplante.

Após admissão em lista, todos os pacientes ingressavam no programa de reabilitação pulmonar com equipe de fisioterapia especializada em pneumopatias graves, a fim de obterem ganho funcional e treinamento muscular. Todos também participaram de avaliação nutricional seguida de orientações e ajustes, se necessários.

Foram considerados para o transplante os paciente que preenchessem os critérios de importante comprometimento da função pulmonar utilizados para outras pneumopatias, como D.P.O.C. e/ou F.P.I., uma vez que para silicose, estes critérios ainda não estão claramente estabelecidos na literatura mundial.

Os pacientes foram selecionados para o procedimento de acordo com a prioridade em lista, definida através da disponibilidade do doador, baseado na compatibilidade sanguínea e HLA, no tamanho e lateralidade entre o doador e receptor, na gravidade do receptor e no tempo em lista de espera.

Todos os pacientes transplantados foram conduzidos pelo mesmo grupo. O uso de circulação extracorpórea foi definido intra-operatoriamente, a partir da presença de importante dessaturação mantida, ou instabilidade hemodinâmica, durante o clampeamento da artéria pulmonar. O tempo de isquemia foi considerado aquele entre o clampeamento da aorta do doador até o momento de abertura do clampe da artéria pulmonar do receptor após implante do pulmão. O tempo de ventilação mecânica, foi definido do início da cirurgia até o momento de desintubação.

Rejeição aguda foi rastreada através da deterioração das trocas gasosas visualizadas na saturimetria de pulso e gasometria arterial, associadas à piora radiológica com infiltrado pulmonar intersticial e confirmada através da biópsia transbrônquica. O esquema imunossupressor inicial em todos os pacientes foi ciclosporina e azatioprina. Já o esquema de tratamento da rejeição aguda foi implementado através de pulsoterapia com metilprednisolona (máximo de 1,0 g/dia), e incremento nas doses dos imunossupressores em uso, ou mudança do esquema imunossupressor.

Antibioticoprofilaxia foi utilizada em todos os pacientes com Piperacilina-Tazobactam e Vancomicina, com descalonamento assim que houvesse resultados das culturas.

O sangramento intra-operatório e o uso de cristalóides e hemoderivados foram aqueles observados pela equipe anestésica durante o ato cirúrgico. Durante o pós-operatório o sangramento foi medido através dos débitos dos drenos torácicos nas primeiras 24 horas e até a retirada dos drenos.

Mortalidade hospitalar foi considerada aquela com ocorrência em até 30 dias da alta hospitalar.

Todos os pacientes seguiram o protocolo de alta hospitalar, sendo regularmente avaliados semanalmente no primeiro mês, e após quinzenalmente ou mensalmente. Fibrobroncoscopia com biópsia era realizada de acordo com a demanda e a necessidade de investigação de infecções ou rejeições.

Todos os pulmões extraídos dos receptores foram avaliados pelo grupo de patologia do serviço, e os motivos dos óbitos ocorridos no hospital foram confirmados pela equipe clínica assistente, e aqueles ocorridos em outro hospital ou em ambiente extra-hospitalar foram relatados pelos familiares.

A estatística descritiva foi baseada na frequência simples e distribuição dos escores. Como o tamanho da amostra não garantia distribuição normal para as análises na comparação dos dados, testes não paramétricos foram utilizados: Mann Whitney para dois grupos independentes (não pareados), o teste do qui-quadrado ( $\chi^2$ ) para medidas de associação dos dados categóricos, e o teste de exato de Fischer para valores menores do que 5. Para a análise intra-grupo, em três ou mais momentos distintos, foi utilizado o teste de Friedman para dados não paramétricos. Para avaliação da distância no TC6M e da medida de PsAP, por se tratarem de grupos não paramétricos, porém pareados, foi utilizado o teste de Wilcoxon. O efeito do transplante e o impacto na sobrevida foi avaliado através da análise de Kaplan-Meier, log-rank e modelo de regressão de Cox. As correlações foram estabelecidas através de Rô de Spearman para dados não paramétricos.

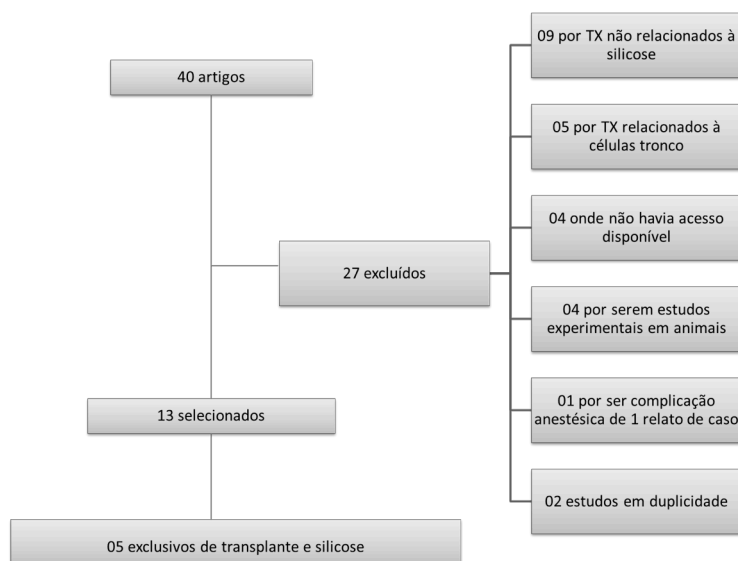
## 5. Resultados

A estratégia de busca aplicada às bases de dados identificou 40 artigos relacionados com transplante pulmonar em silicose, estratificados na tabela 2.

**Tabela 2.** Revisão sistemática sobre o tema transplante pulmonar e silicose

Banco de dados	Lung Transplant x Silicosis	Lung Transplant x Silicosis x Survival
PubMed	33	11
EBM Reviews	00	00
Embase	00	00
Cochrane	03	01
LILACS	04	02
TOTAL	40	14

Após a leitura dos títulos e dos resumos, foram excluídos 27 artigos. Nove discutiam sobre silicose não relacionada ao transplante. Cinco eram referentes a transplante de células tronco em silicose. Quatro não estavam disponíveis para acesso nos bancos de dados ou nas respectivas revistas. Quatro eram estudos experimentais em animais. Quatro estavam escritos em francês; dois em chinês. Dois foram publicados em duplicidade, e outro apenas abordava complicações anestésicas de um relato de caso. Dos 13 artigos selecionados, após aplicados os critérios de inclusão e exclusão previamente definidos, restaram cinco que tratavam exclusivamente do transplante pulmonar em silicose, através de relato ou análise da sobrevida (gráfico 1 e tabela 3).



**Gráfico 1** .Organograma da Revisão sistemática

**Tabela 3.** Artigos selecionados e analisados na revisão sistemática sobre transplante pulmonar e silicose

Autor	Revista	Desenho/ano	# de pacientes
Da Silva et al. <sup>(95)</sup>	Arq Bras Cardiol	Relato de casos/1991*	01
Carriquiry e Couraud <sup>(96)</sup>	Rev. Med. Urug	Cohort retrospectiva/1991*	01
De la Torre et al. <sup>(97)</sup>	Transplant Proc	Cohort prospectiva/2005*	02
Burton et al. <sup>(84)</sup>	J Heart Lung Transplant	Cohort retrospectiva/2005*	04
Parada et al. <sup>(89)</sup>	Rev. Chil. Enferm. Respir	Cohort retrospectiva/2007	04
Gonzalez-Fernandes et al. <sup>(94)</sup>	Arch Bronconeumol	Relato de caso/2009	01
Chida et al. <sup>(90)</sup>	Gen Thorac Cardiovasc Surg	Relato de caso/2010	01
Mao et al. <sup>(91)</sup>	J Occup Environ Med	Cohort retrospectiva/2011	05
Wei et al. <sup>(98)</sup>	Transplantation	Relato de caso/2011*	01
Singer et al. <sup>(92)</sup>	Occup Med (Lond)	Cohort retrospectiva/2012 <sup>^</sup>	37 (19 silicose)
Kramer et al. <sup>(17)</sup>	Chest	Cohort retrospectiva/2012	10
Mao et al. <sup>(86)</sup>	Transplant Proc	Cohort retrospectiva/2013* <sup>^</sup>	05
Redondo e Damas <sup>(99)</sup>	Rev. Port. Pneumol	Cohort retrospectiva/2014*	06

\*Artigos cujo foco principal não foi transplante pulmonar e silicose.

<sup>^</sup> Estudo populacional através de banco de dados nacional.

Parada e colaboradores relataram a realização de transplante pulmonar por silicose em quatro dos 38 pacientes transplantados com idades de 34 a 65 anos, entre os anos de 1999 a 2006. O tempo de exposição variou entre cinco a 30 anos e os parâmetros espirométricos da seguinte forma: VEF<sub>1</sub> entre 490 mL a 1.970 mL (14,0% a 68,0% do predito); DLCO 38,0% a 42,0%; TC6M 127 a 450 metros (correspondendo a 25,0% a 76,0% da distância prevista). Todos os pacientes apresentaram clara melhora da qualidade de vida, e retomaram às suas atividades nomais<sup>(89)</sup>.

Em 2009, Gonzalez-Fernandes relatou o transplante unilateral em um paciente de 41 anos que recebera o pulmão de um doador de 17 anos vítima de trauma, porém com desfecho desfavorável, com óbito no 15º pós-operatório devido a embolia gordurosa de uma fratura de fêmur prévia do doador. Em 2010 Chida, e colaboradores relatam o transplante também unilateral em um paciente de 35 anos, esquizofrênico, com silicose acelerada e dois episódios prévios de pneumotórax. Reforçam o encontro de aderências pleurais importantes com espessamento devido a pleurodese prévia – sendo necessário o descolamento extrapleural do pulmão explantado. Estes

autores referiram ter havido a necessidade de circulação extracorpórea (CEC), que foi instituída após a dissecação dos vasos pulmonares<sup>(90, 94)</sup>.

Uma experiência maior sobre os transplantes em silicose em estágio terminal foi relatada por Mao e colaboradores em 2011. Os pacientes haviam sido expostos à sílica durante um período entre dois a cinco anos. Um desses pacientes permaneceu sob ventilação mecânica durante um mês antes do procedimento. Dois deles haviam sido submetidos a pleurodese prévia devido à pneumotórax. Um padrão espirométrico, com restrição significativa, foi encontrado em todos os pacientes, sem grandes reduções de VEF<sub>1</sub>. Todos eles apresentavam hipertensão pulmonar (pressão da artéria pulmonar PAP média entre 32 a 71 mmHg). Em apenas um dos casos o transplante pulmonar foi bilateral. Quatro necessitaram de oxigenação extracorpórea por membrana (ECMO). Dois pacientes foram a óbito durante a evolução: um por sepse, sete meses após o transplante, e outro no 8º dia pós-operatório por falência de múltiplos órgãos<sup>(91)</sup>.

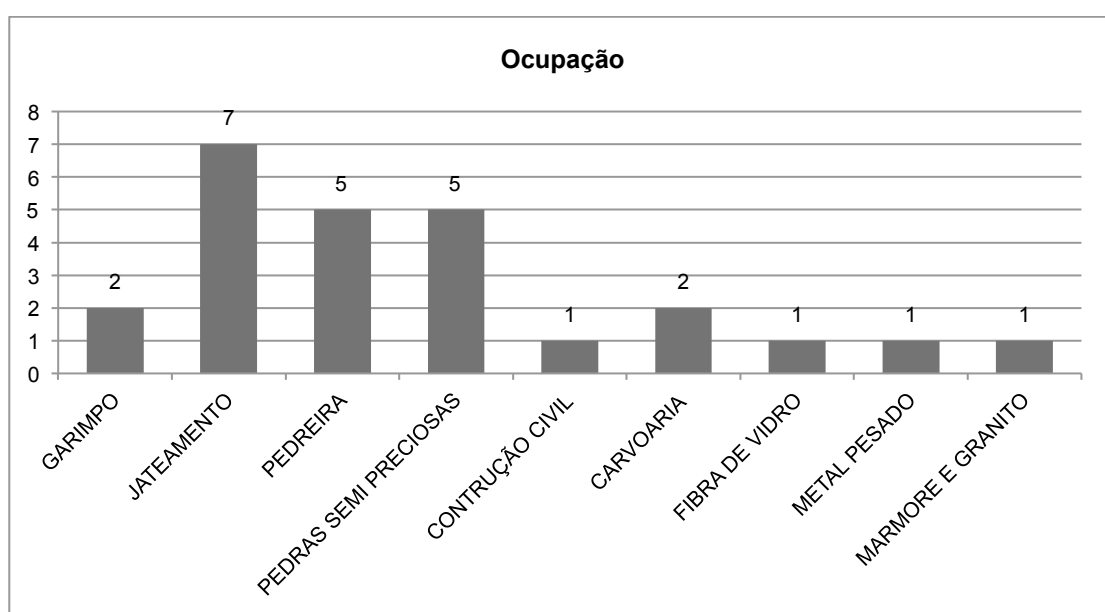
Em um estudo realizado com pacientes israelenses, Kramer et al. avaliaram 25 pacientes para transplante pulmonar por silicose em fase terminal entre os anos de 1997 e 2010. Quinze foram considerados como tendo indicação, 12 listados e 10 acabaram sendo transplantados (40,0%). Todos eles haviam sido previamente expostos a produtos de confecção de pedras decorativas utilizadas em bancadas de cozinha e acessórios de banheiro. Silicose foi confirmada através de biópsia pulmonar ou transbrônquica em 85,0% dos pacientes. Na avaliação funcional pulmonar encontraram CVF 38,0<sub>±</sub> 15,0%; VEF<sub>1</sub> 19,0<sub>±</sub> 9,0%; FEV<sub>1</sub>/CVF 84,0<sub>±</sub> 4,0%; DLCO 46,0<sub>±</sub> 12,0%; saturação em repouso 87,0<sub>±</sub> 7,0%. Todos usavam oxigênio suplementar e haviam sido tratados com corticosteróides<sup>(17)</sup>.

Alguns outros estudos buscaram compilar dados e analisá-los a fim de obter maior robustez que reforçassem o transplante pulmonar como uma real opção aos pacientes com silicose terminal. Singer e colaboradores estudaram o banco de registro de transplantes dos Estados Unidos – *US Organ Procurement and Transplantation Network Registry* (OPTN-R). De 8.129 transplantes realizados entre março de 2005 e outubro de 2010, 37 (0,5%) foram por pneumoconioses, sendo 19 destes devido a silicose. Entre as outras pneumoconioses incluíram-se: trabalhadores em mina de carvão (n= 6), asbestose (n= 2), beriliose (n= 1), pneumoconiose por metal (n= 1), pulmão de fazendeiro (n= 1) e outras não classificadas (n= 7). Os pacientes com silicose tinham idade de 53,4  $\pm$  7,6 anos, VEF<sub>1</sub> 32,9%  $\pm$  15,4 do previsto, e transplante unilateral foi realizado em 79,0% dos casos. A sobrevida no grupo silicose em 6 meses, 1 e 3 anos, foi respectivamente de 86,0%, 86,0% e 76,0%<sup>(86, 92)</sup>.

Durante o período entre Janeiro de 1989 a Julho de 2015 foram transplantados 456 paciente no programa de transplante de pulmão da Santa Casa de Porto Alegre – RS, sendo que 16

(3,5%) destes, por silicose pulmonar em estágio terminal. Todos os pacientes apresentavam sintomas comuns desta afecção, como dispnéia (75,0%) ou tosse improdutiva, associada à falta de ar (25,0%). Em 72,0% deles havia história do uso de oxigenoterapia domiciliar prolongada. Todos eram homens de meia idade, 69,0% brancos, 92,0% casados, e com exposição crônica à sílica confirmada através do inquérito epidemiológico.

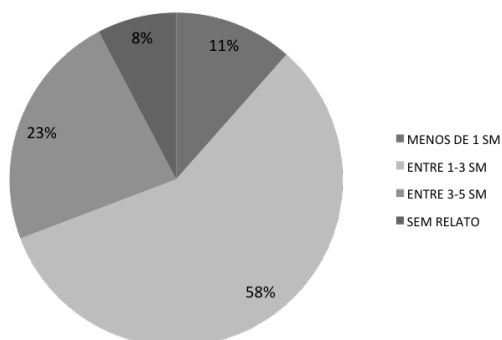
Como esperado, o extrativismo mineral com exploração de pedreiras, na extração de pedras semi-preciosas e de mármore e granito correspondeu a 44,0% dos casos. Apesar de ser atividade banida e proibida no Brasil, o “jateamento de areia” foi responsável por outros 28,0% (Gráfico 2).



**Gráfico 2.** Tipo de ocupação exercida pelos pacientes listados para transplante pulmonar por silicose

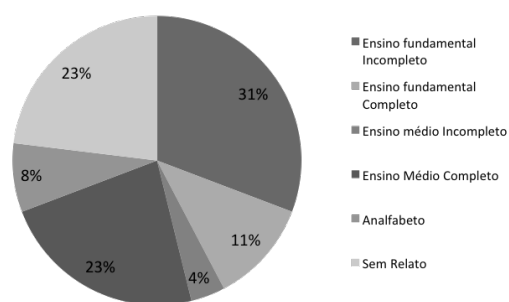
Historicamente, estas atividades são exercidas por pessoas com baixa escolaridade, denotando baixo rendimento mensal, como pode ser visto nos gráficos 3 e 4.

### Renda mensal em Salários mínimos



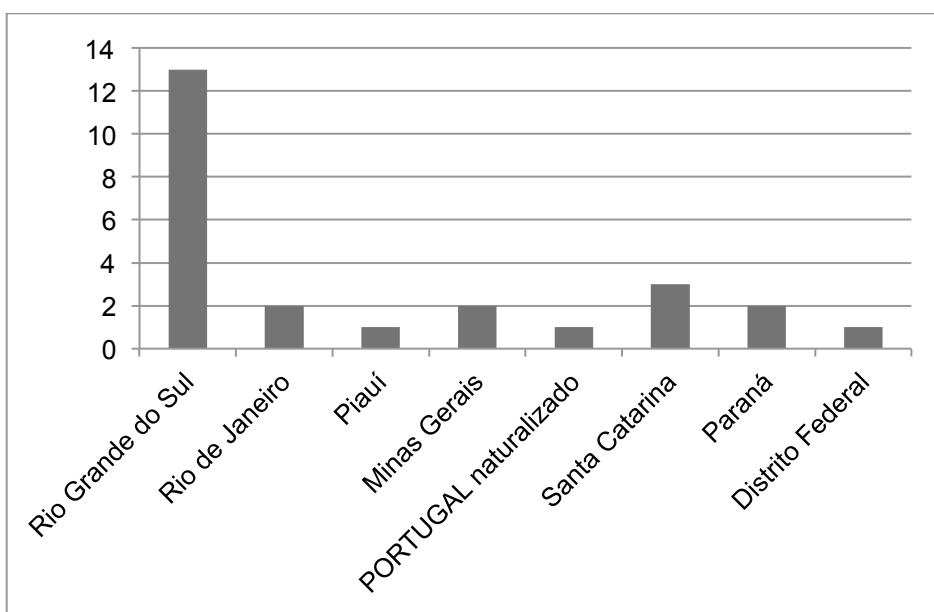
**Gráfico 3.** Renda mensal em salários mínimos (SM) dos pacientes em lista para transplante pulmonar por silicose

### Escolaridade



**Gráfico 4.** Escolaridade dos pacientes em lista para transplante pulmonar por silicose

É importante ainda observar que a origem desses pacientes encaminhados para avaliação de transplante, foi oriunda de diversos locais do Brasil (Gráfico 5).



**Gráfico 5.** Estado de origem dos pacientes listados para transplante pulmonar por silicose.

\*\* O paciente de Portugal era naturalizado brasileiro e, por isso foi legalmente possível a realização do transplante.

Por tratar-se de uma população com um número pequeno de participantes, embora importante e expressiva, os resultados da investigação epidemiológica encontram-se melhor detalhados na tabela 4.

**Tabela 4.** Dados epidemiológicos dos pacientes listados para o transplante de pulmão por silicose

Paciente	Idade	Escolaridade*	Estado civil	RM**	Peso/altura	Origem	Ocupação	Texp***	Cir Prévia*
1	37	1º Gi	Casado	1-3	64/1,72	RS	Garimpo	180	Não
2	26	2º Gc	Casado	3-5	78/1,75	RJ	Jateamento	6	Biópsia
3	36	2º Gi	Casado	1-3	49/1,58	RS	Pedreira	108	Não
4	41	1º Gi	Casado	<1	55/1,51	RS	Jateamento	120	Dreno #
5	34	1º Gi	Casado	1-3	48/1,66	RJ	Garimpo	120	Dreno #
6	36	1º Gc	Casado	1-3	51/1,60	PI	Escavação	6	Não
7	31	1º Gi	Solteiro	1-3	77/1,70	MG	Jateamento	48	Não
8	54	Analfabeto	Casado	1-3	62/1,66	RS	Carvoaria	72	Não
9	50	2º Gc	Casado	<1	45,8/1,62	NAT. ^	Pedreira	60	Dreno #
10	51	1º Gc	Casado	1-3	72/1,72	SC	Jateamento	36	Biópsia
11	52	1º Gi	Casado	1-3	78/1,68	RS	Jateamento	120	Biópsia
12	58	Analfabeto	Casado	1-3	67,5/1,65	RS	Garimpo	360	Biópsia
13	53	2º Gc	Casado	1-3	81,5/1,73	SC	Carvoaria	132	Não
14	55	2º Gc	Casado	5-3	55/1,76	RS	Garimpo	408	Biópsia
15	40	1º Gi	Casado	1-3	55/1,76	PA	Garimpo	108	Biópsia
16	59	2º Gc	Casado	1-3	50/1,72	RS	Construcao	408	Pleurodese
17	40	2º Gc	Casado	1-3	57/1,74	RS	Garimpo	96	Não
18	58	1º Gi	Casado	3-5	62/1,70	RS	Fibra vidro	120	Não
19	44	1º Gi	Casado	1-3	55/1,73	RS	Garimpo	216	Biópsia
20	50	1º Gc	Casado	3-5	47/1,71	SP	Jateamento	72	Dreno #
21	26	2º Gc	Divorciado	3-5	60/1,75	SC	Jateamento	36	Pleurodese
22	63	1º Gi	Casado	<1	48,6/1,72	RS	Pedreira	72	Dreno #
23	29	1º Gc	Casado	1-3	53/1,70	PR	Pedreira	120	Não
24	49	2º Gc	Casado	3-5	83/1,65	DF	Metal aviação	60	Biópsia
25	55	1º Gi	Casado	1-3	50/1,60	RS	Garimpo	240	Não
26	53	2º Gi	Casado	1-3	66/1,67	MG	Jateamento	324	Não

\*\* RM, renda média em salários mínimos (SM); \*\*\*Texp., tempo de exposição em meses; +Cirprévia, cirurgia prévia; Gi = grau incompleto; Gc grau completo; NAT. = naturalizado. \*1º grau corresponde atualmente ao ensino fundamental; 2º grau corresponde atualmente ao ensino médio.

^ O paciente 9 era português naturalizado brasileiro

# Dreno corresponde a drenagem pleural por qualquer causa

+ Cirurgia prévia faz referência apenas às cirurgias torácicas

Todos os pacientes foram avaliados quanto à função pulmonar para ingresso em lista, com os parâmetros espirométricos capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado no 1º segundo (VEF<sub>1</sub>) e a relação (VEF<sub>1</sub>/CVF), utilizados para caracterizar o distúrbio ventilatório e o grau de comprometimento. Os pacientes foram classificados como portadores de parâmetros espirométricos sugestivos de distúrbio restritivo, obstrutivo ou misto<sup>(39, 41-43)</sup>.



A avaliação espirométrica pré-operatória de tais pacientes evidenciou parâmetros espirométricos sugestivos de distúrbio restritivo em 65,4% deles, com VEF<sub>1</sub>/CVF de 76,5 ± 29,7, sendo que 82,35% destes tinham CVF < 40,0% do previsto (CVF de 27,1 ± 6,2%), considerados como tendo restrição grave. Os pacientes em lista apresentaram uma acentuada redução na DLCO (39,0 ± 6,2%) e uma distância percorrida no TC6M muito curta, 267,4 ± 104,5 metros com dessaturação de 10,7 ± 5,4%, confirmando a gravidade funcional encontrada na amostra estudada. Os demais pacientes (34,6%) foram classificados como tendo padrão misto, com VEF<sub>1</sub> 30,2 ± 17,0% do previsto.

Tabagismo prévio foi encontrado em 46,2% e história de tuberculose em 34,6% dos pacientes listados. Associado à espirometria, TC6M e DLCO, outros parâmetros foram utilizados para confirmar a necessidade de transplante. As pressões da artéria pulmonar foram aferidas pré-operatoriamente em todos eles, sendo que apenas um não foi confirmado o diagnóstico de hipertensão (PsAP de 20 mmHg ou mais). As características clínicas dos pacientes avaliados no pré-operatório foram estratificadas entre pacientes transplantados e não transplantados, comparadas, e mostradas na tabela 5.

**Tabela 5.** Características clínicas dos pacientes avaliados para transplante pulmonar por silicose

Característica	Total n= 26	Não-LTX n= 10	LTX n= 16	P Valor
Idade, anos	45,4 ± 11	42 ± 12,7	44,7 ± 10,1	0,586
Altura, m	1,68 ± 0,06	1,65 ± 0,04	1,66 ± 0,07	0,060
Peso, Kg	60,4 ± 11,6	51,5 ± 4,96	64,65 ± 12,78	0,041
Tempo de exposição à sílica, meses	149 ± 114,7	135 ± 123,8	149 ± 111	0,586
Carga tabágica, ano.maço	4 (4 – 60)	0 (0 – 60)	12 (1 – 24)	0,229
VEF <sub>1</sub> (L)	1,04 ± 0,51	0,80 ± 0,16	1,20 ± 0,50	0,036
VEF <sub>1</sub> % predito	30,0 ± 17	21,03 ± 4,49	35,6 ± 17,9	0,001
CVF (L)	1,56 ± 0,62	1,26 ± 0,40	1,74 ± 0,56	0,009
CVF % predito	37 ± 16	27,32 ± 8,97	42,29 ± 14,72	0,002
VEF <sub>1</sub> /CVF	76,5 ± 29,7	81,17 ± 25,91	73,59 ± 27	0,737
DLCO, %	36 ± 17	35,4 ± 14,25	35,8 ± 16,4	0,417
sPAP, mmHg	54,7 ± 24,3	60,7 ± 25,10	50,87 ± 20,35	0,310
Uso de O <sub>2</sub> , L/min	2,07 ± 1,6	2,15 ± 2,06	2,03 ± 1,22	0,737
TC6M (distância), m	267,4 ± 104,5	223,3 ± 118,6	295,0 ± 87,54	0,151
TC6M (variação SpO <sub>2</sub> %)	10,7 ± 5,4	9,7 ± 6,1	11,4 ± 5,0	0,771

Dados apresentados com médias ± desvio padrão ou pelo número (%)

Não-LTX= não transplantados; LTX= transplantados

DLCO= capacidade pulmonar de difusão do monóxido de carbono; sPAP= pressão sistólica da artéria pulmonar; TC6M= teste de caminhada de 6 minutos; VEF<sub>1</sub>= volume expiratório forçado no 1º segundo; CVF= capacidade vital forçada; SpO<sub>2</sub>= saturação periférica do oxigênio.

Com base nos achados da cintilografia perfusional pré-operatória, foi decidido por qual lado a ser transplantado, tendo-se decidido pelo lado direito em 12 (46,15%) deles, e não houve transplante bilateral nesta série.

Todos os pacientes foram acompanhados durante o pós-operatório, e a avaliação da função pulmonar foi acessada através de espirometrias seriadas e TC6M. Usualmente os exames foram realizados na 1ª semana após a alta hospitalar, seguindo-se de testes de controle em um, três e seis meses e em um ano, além de repetições que se fizessem necessárias neste intercurso.

Observou-se melhora significativa do VEF<sub>1</sub> e CVF logo no 1º exame, com tendência à progressão durante os subsequentes, até atingirem valores próximos aos esperados para população semelhante, sem doença ou cirurgia.

Fato expressivo pós-transplante foi a distância caminhada, avaliada no TC6M, e a redução da dessaturação, uma vez que estes pacientes passaram a caminhar por mais de 350 m, com pequena dessaturação.

Outro fator diretamente relacionado à limitação da função pulmonar, e que melhorou substancialmente com a cirurgia foi o valor da PsAP, que retornou a níveis normais (Tabela 6).

**Tabela 6.** Comparação funcional dos pacientes transplantados em relação aos parâmetros em lista de espera, 1º exame e melhor exame no 1º ano

Variáveis	Em lista de espera	1º exame/teste	Melhor exame/teste	p <sup>b</sup>	p <sup>c</sup>	P <sup>d</sup>
VEF <sub>1</sub> (L)	1,04± 0,51	1,85± 0,97	2,14± 1,13	0,001	0,039	0,000
VEF <sub>1</sub> % predito	30,0± 17,0	54,56±29,4	65,88± 34,47	0,003	0,010	0,000
CVF (L)	1,56 ± 0,62	2,22± 1,16	3,08± 1,58	0,017	0,002	0,000
CVF% predito	37,0 ± 16,0	52,38±27,72	68,41± 34,16	0,044	0,001	0,000
VEF <sub>1</sub> /CVF	76,5±29,7	83,36± 9,22	71,20± 37,64	0,179	0,010	0,000
TC6M, m	267,4± 104,5	502,63± 78,9	567,65 ± 58	0,000		
TC6M, Δ SpO <sub>2</sub>	10,7± 5,4	0±3,0	4,32 ± 3,17	0,001		
PsAP (mmHg)	54,7± 24,3	26,0± 14,0		0,001		

a. Dados apresentados como média ± desvio padrão. Exame/teste são referências a espirometria e teste de caminhada de 6 minutos (TC6M); PsAP = pressão sistólica de artéria pulmonar.

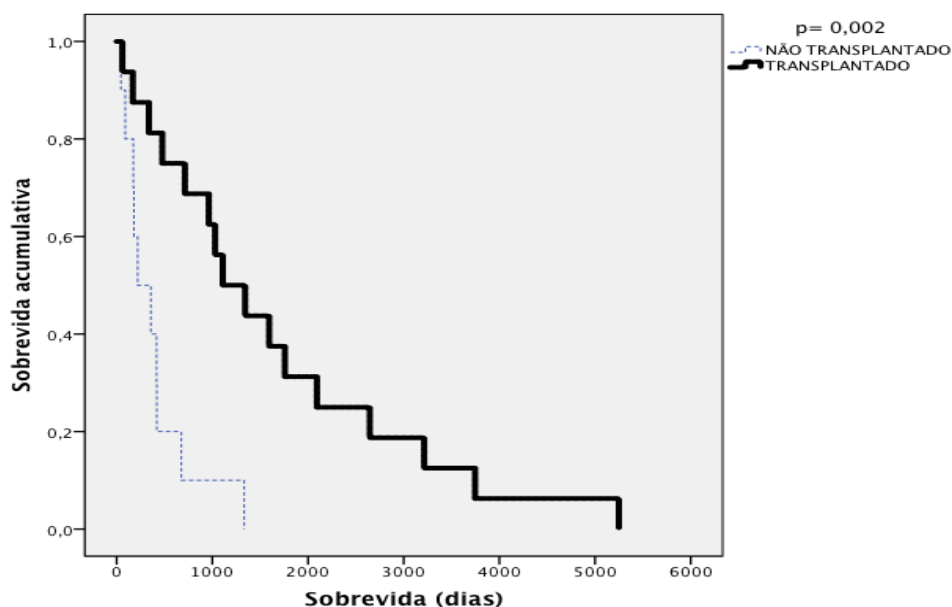
b. Lista de espera e 1º exame/teste

c. 1º exame e melhor exame

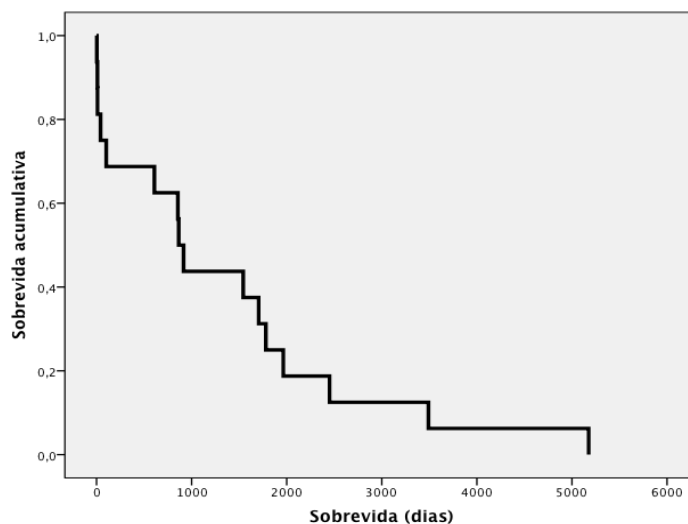
d. Comparação evolutiva entre os três tempos (exames)

A sobrevida global de todos os pacientes listados foi de 693,5 (46 – 5.250) dias, todavia no subgrupo dos pacientes transplantados foi de 1.226 (60 – 5.250) dias, se considerada a data de admissão em lista até o desfecho (óbito ou encerramento do estudo). Já aqueles que não foram operados sobreviveram apenas 288 (46 – 1.333) dias. A sobrevida após o transplante foi 889 (3 –

5.176) dias, havendo paciente vivo ainda após 14 anos do procedimento. Se estratificados por período, pode-se perceber que 85,7% estavam vivos no 1º mês, 69,0% no 1º ano, 44,0% em três anos e 25,0% em cinco (gráficos 6 e 7).



**Gráfico 6.** Comparação da sobrevida dos pacientes transplantados (n= 16) e não transplantados (n= 10), após admissão em lista. Sobrevida calculada através do método de Kaplan-Meier.



**Gráfico 7.** Sobrevida após o transplante (n= 16), calculada através do método de Kaplan-Meier.

Somente os pacientes<sup>1</sup> quatro, nove e doze tinham confirmação pré-operatória de colonização bacteriana, respectivamente por *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa*. Apenas o paciente 13 apresentou PPD > 10 mm, entretanto 37,5% dos

<sup>1</sup>Numeração dos pacientes baseada na ordem de entrada na lista de espera

transplantados tinham história prévia de tuberculose. Em 9 (56,25%) havia intervenção cirúrgica torácica prévia, sendo seis biópsias pulmonares, três drenagem pleural e uma pleurodese.

Foram comparadas as variáveis peri-operatórias entre os pacientes vivos e aqueles que foram a óbito e estão apresentados na tabela 7.

**Tabela 7.** Análise dos dados trans-operatórios em relação ao risco potencial de óbito

Características	Total n=16	Vivos n=8	Óbito n=8	p
PsAP pré-operatória (mmHg)	54,7 ± 24,3	24,85 ± 5,72	54,05 ± 21,30	0,537
Sangramento intra-operatório (mL)	2.035 ± 1.202	1.784,14 ± 639,29	2.230,56 ± 960,30	0,408
Sangramento dos drenos nas 1 <sup>as</sup> 24h (mL)	2.259 ± 1303,6	1.955,14 ± 540,34	2.496,55 ± 1.009,82	0,351
Sangramento total dos drenos (mL)	6.638 ± 4.868	4.787,00 ± 981,56	8.078,11 ± 5.840,06	0,837
Uso de hemoconcentrados (mL)	1.286 ± 985	1.213,71 ± 876,93	1.341,66 ± 1.083,38	1,000
Uso de CEC total (%)	7 (43,75%)	5 (37,5%)	2 (12,5%)	0,550
Tempo CEC (min)	83,0 ± 39,0	92,33 ± 11,24	76,25 ± 27,87	0,629
Tempo de isquemia (minutos)	281 ± 59,402	244,86 ± 55,68	309,11 ± 62,91	0,042
Tempo de VM invasiva (horas)	39,90 ± 14,9	11,90 ± 6,96	39,55 ± 57,75	0,055
Tempo de UTI (dias)	27,46 ± 37,22	17,42 ± 24,76	12,33 ± 6,02	0,408
Tempo de dreno torácico (dias)	9,1 ± 5,30	7,71 ± 2,56	10,11 ± 3,98	0,071
Tempo de internação (dias)	25 ± 19	28,71 ± 24,13	21,89 ± 12,98	0,606

<sup>a</sup>Dados apresentados em média ± desvio padrão e número absoluto e porcentagem (%).

PsAP= pressão sistólica média da artéria pulmonar; mmHg= milímetros de mercúrio; mL= mililitros; h= horas; CEC= circulação extracorpórea; Intra-op= intra-operatório; Uso de conc. Hemácias= uso de concentrado de hemácias; VM= ventilação mecânica; UTI= unidade de terapia intensiva.

Apenas o tempo de isquemia foi significamente maior no grupo que faleceu ( $p= 0,042$ ), entretanto, na análise multivariada, pôde-se perceber que o tempo de isquemia ( $p= 0,000$ ,  $r_s= -0,842$ ), o tempo de ventilação mecânica ( $p= 0,045$ ,  $r_s= -0,507$ ) e o tempo de permanência dos drenos ( $p= 0,025$ ,  $r_s= -0,558$ ), tiveram impacto negativo na sobrevivida.

Os pacientes que apresentaram sangramentos intraoperatórios importantes, necessitaram mais de hemoderivados ( $p= 0,004$ ), e a necessidade do uso destes esteve relacionada com maior tempo de CEC e de isquemia (respectivamente  $p= 0,016$ ;  $p= 0,039$ ). Constatou-se também que este grupo ficou por mais tempo internado na UTI ( $p= 0,035$ ), tempo este relacionado à permanência dos drenos de tórax ( $p= 0,012$ ).

Observou-se ainda que o sangramento durante a cirurgia fez com que o volume total pelos drenos e por conseguinte, o tempo de permanência dos mesmos fosse maior (respectivamente,  $p= 0,017$ ;  $p= 0,032$ ), uma vez que grandes volumes drenados nas 1<sup>as</sup> 24h estiveram relacionados com o volume total drenado ( $p= 0,019$ ).

Também ficou claro que o tempo de permanência na UTI teve relação direta com o tempo de internação total ( $r_s= 0,645$ ;  $p= 0,007$ ).

As complicações pós-operatórias ocorreram em 62,5% dos pacientes. Os pacientes<sup>2</sup> de números 2, 3 e 13 foram submetidos à biópsia pulmonar; o paciente 6 necessitou correção de fístula bronco-pleural; o paciente 8 de uma funduplicatura de esôfago; o 9, de broncoplastia; o 24<sup>o</sup> foi

<sup>2</sup>Numeração dos pacientes baseada na ordem de entrada na lista de espera

submetido a pleurostomia devido a empiema crônico, e os pacientes 10, 14 e 15 foram abordados através de toracotomia exploradora para controle de sangramento.

Rejeição aguda foi diagnosticada em dez pacientes, tendo-se usado metilprednisolona intravenosa por três dias para tratamento.

A principal causa de óbito em lista (pacientes não transplantados) foi insuficiência respiratória (em 44,4 % dos casos). Já nos oito pacientes transplantados que faleceram, em 50,0% a causa foi sepse pulmonar, em dois a causa não conhecida, em um embolia pulmonar, e outro suicidou-se. Este último paciente foi um dos que precisou de reintervenção devido a sangramento importante no 7º dia pós-operatório (PO); no 14º PO apresentou quilotórax, tendo-se que iniciar nutrição parenteral total.

Por fim, foram também analisadas as características anátomo-histo-patológicas dos pulmões explantados através dos laudos da equipe de patologistas, que estão apresentados na tabela 8.

**Tabela 8.** Características anátomo-histo-patológicas dos pulmões explantados

Paciente #	Características
Número 3	Pulmão esquerdo: Pleural cinzenta, espessada, com áreas rugosas e estrias de aspecto fibrótico. Parênquima com consistência difusamente aumentada e aspecto discretamente nodular, compatível com pneumoconiose com fibrose maciça (algumas áreas com nódulos), com presença de macrófagos, contendo material negro (pó de carvão). Nas áreas nodulares há cristais de colesterol.
Número 4	Pulmão esquerdo: Superfície pleural visceral cinzenta com áreas espessadas e amplas aderências fibrosas desfeitas. Presença de fusão de nódulos silicóticos com extensa fibrose.
Número 5	Pulmão direito: Superfície pleural bosselada com espessamento difuso da pleura (cinzenta e lisa) com áreas de aderência. Parênquima com áreas infiltrativas de aspecto fibroso, muito firmes, formando grande massa na metade posterior do terço médio. Algumas áreas enfisematosas, compatíveis com silicose pulmonar forma nodular.
Número 6	Pulmão direito: Pleura visceral cinzenta, rugosa, com áreas de aderência. Parênquima antracótico, endurecido, compatível com silicose pulmonar acentuada e extensa fibrose colagênica, ora hialinizada com intensa reação histiocitária associada a antracose.
Número 7	Pulmão esquerdo: Pleura visceral cinzenta, brilhante e com áreas endurecidas. Parênquima com áreas de espessamento e colapso difuso, de consistência pétrea. Destruição subtotal da arquitetura por granulomas fibróticos coalescentes, associados a macrófagos pigmentados, indicativo de silicose.
Número 9	Pulmão direito: Pleura parietal espessa e extensamente aderida. Parênquima com tecido atectasiado, pardo, com zonas de aspecto fibrotico, antracose e inúmeros micronodulos. Presença de grande bolha enfisematosa. Pulmão destruído por silicose, com inúmeros micronodulos hialinizados ou necróticos, extensa fibrose colagênica e fibroblástica, ocasionais granulomas sem características; cavidade abscedida e parcialmente epitelizada, com conlonização fíngica por hifas septadas e ramificadas em 45º compatível com <i>Aspergillus sp.</i> Aderência pleural fibromatosa extensa.
Número 12	Pulmão esquerdo: Pleura visceral pardacenta, fosca e com áreas de hemorragia. Aspecto micronodular e com tecido membraniforme posterior. Parênquima pulmonar com destruição quase que total da arquitetura por granulomas coalescentes, por vezes com necrose, com extensa fibrose e antracose. Áreas de aspecto fibrótico e áreas de bronquiectasias. Aspecto compatível com silicose.
Número 13	Pulmão esquerdo: Pleura visceral pardacenta, com aspecto micronodular. Parênquima antracótico, com áreas pardas e de aspecto fibrótico, apresentando múltiplas e pequenas áreas císticas. Pneumopatia intersticial crônica com padrão de Pneumopatia Intersticial usual associada a bronquiectasias e bronquioloectasias.
Número 14	Parênquima pulmonar com infiltração crônica granulomatosa, formando nódulos colagenizados e focos de calcificação distrófica. Presença de enfisema, antracose e hemorragia. Aspectos compatíveis com silicose.

## 6. Discussão

Desde o primeiro transplante de pulmão realizado com sucesso em 1960, a comunidade médica tem buscado ampliar as técnicas e melhorar os critérios de indicação a fim de se obterem resultados cada vez mais satisfatórios e seguros. Isso pode ser percebido com um aumento exponencial na sobrevida desta população. O que inicialmente foi de apenas 18 dias, atualmente está em torno de 5,6 anos, podendo 55,0% deles chegar aos 10 anos de sobrevida. Tal fato está intrinsecamente relacionado a uma atuação da Sociedade Internacional de Transplante de Coração e Pulmão (*The International Society for Heart & Lung Transplantation*, ISHLT) que reuniu um grupo de *experts* para criação em 1998, com revisão em 2006 e atualização em 2014, do consenso para indicação, manejo e cuidados nos transplantes de pulmão<sup>(79, 83, 87, 88, 100)</sup>.

Abrangendo as doenças pulmonares mais comuns, como doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), fibrose pulmonar (em especial a fibrose pulmonar idiopática), fibrose cística, hipertensão arterial pulmonar, linfangioliomatose, histiocitose e esclerodermia, este guia não faz menção alguma às pneumoconioses, provavelmente, por ser esta uma indicação não usual e as séries publicadas serem escassas. Muito disso é também devido aos resultados desfavoráveis e ausência de estudos prospectivos randomizados que definam o real impacto do transplante sobre a sobrevida deste subgrupo<sup>(79, 83, 100)</sup>.

Alguns estudos retrospectivos, como o de Singer e colaboradores, que através da análise do banco de dados nacional de transplantes dos Estados Unidos da América, encontrou 37 pacientes submetidos ao procedimento por pneumoconiose, sendo 19 por silicose, entre março de 2005 e outubro de 2010 (correspondendo a 0,5% dos transplantes), relatando sobrevida no 1º mês, 1º e 3º anos, respectivamente de 86,0%, 86,0% e 76,0% no grupo silicose<sup>(92)</sup>.

No presente trabalho, onde a experiência de um único centro é reportada, 16 (3,5%) dos pacientes foram transplantados por silicose em estágio terminal, com sobrevida de 85,7% no 1º mês, 69,0% no 1º ano, 44,0% no 3º, 25,0% no 5º, e 6% em 10 anos, com mediana de 889 (3 – 5.176) dias. Ao final do estudo haviam pacientes vivos e saudáveis, com mais de 14 anos de sobrevida. Admitindo-se que os atuais critérios de indicação utilizados para esta condição sejam aqueles estabelecidos para as outras patologias mais usuais, principalmente fibrose pulmonar idiopática, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e hipertensão pulmonar, pode-se acreditar que a sobrevida sem o transplante também seja semelhante, isto é, menor do que 1,5 a 2 anos (720 dias). Desta forma, é notório o aumento na expectativa de vida ao se compararem os grupos transplantado e não transplantado entre si, ficando evidente a maior sobrevida dos componentes

dogrupo operado ( $p= 0,002$ ), com expectativa de sucesso em 85,7% já no 1º mês, semelhante àsobtidas em indicações por outras causas<sup>(79, 83, 100)</sup>.

Neste sentido, em uma pequena série de cinco casos apresentada em 2011 por Mao e colaboradores, os autores reforçam ser factível o transplante pulmonar na silicose avançada, apresentando bons resultados, tanto no que tange à melhora da função pulmonar quanto à melhora funcional global dos transplantados<sup>(91)</sup>.

Ao analisarem-se as condições pré-operatórias que pudessem estar relacionadas com o óbito pós-operatório, nem infecção prévia por germes resistentes como *Pseudomonas aeruginosa* ou *Acinetobacter baumannii*, nem mesmo história prévia de tuberculose, ou de teste tuberculínico (PPD) positivo sugerindo tuberculose latente, mostraram-se implicadas num pior desfecho. Contudo, em tais situações, a quimioprofilaxia com uso de Isoniazida por seis meses parece reduzir a chance de infecção no período pós-operatório, inclusive com menos efeitos colaterais em comparação com a associação Rifampicina-Pirazinamida<sup>(101)</sup>.

Outra situação que preocupa a equipe cirúrgica é o histórico de cirurgia prévia, que na série em apresentação correspondeu a 56,2% dos casos, mas sem relação direta com óbito. Todavia, é sabido que a silicose pulmonar cursa com espessamento pleural importante podendo apresentar placas calcificadas o que, em última análise, provoca aderências pleuro-pulmonares. Atrelado a isso, tem-se o fato de que a redução do volume da caixa torácica causada pela fibrose intensa torna o transplante pulmonar na silicose avançada um desafio<sup>(67, 91)</sup>.

Assim, é possível estabelecer uma cadeia de eventos que entrelasse os três fatores relacionados com maior mortalidade: tempo de isquemia, tempo de ventilação mecânica e tempo de permanência dos drenos torácicos. Clinicamente sabe-se que as alterações intersticiais causadas pela sílica geram elevadas pressões de artéria pulmonar, cursando com hipertensão pulmonar secundária. Tal fato pode levar à necessidade de circulação extracorpórea (CEC), o que provoca um maior tempo cirúrgico, o que também aumenta o tempo de isquemia. Além disso, o emprego de heparina durante a CEC pode acarretar grandes sangramentos no momento das liberações das aderências pleuro-pulmonares, podendo exigir o uso de hemoderivados. Esta alteração sanguínea incorre em grandes volumes de sangue saindo pelos drenos já nas primeiras 24 horas, que é o momento mais crítico e com possibilidade de reoperações de urgências. Um tempo de isquemia grande, atrelado à instabilidade gerada pelo sangramento e pelo uso de hemoderivados, podem estar diretamente relacionados ao maior tempo de ventilação mecânica o que, associado à permanência prolongada dos drenos, podem justificar o período de internação na UTI que está inversamente relacionado à alta hospitalar.

Assim como relatado por outros autores, exclusivamente o uso de CEC não foi significativo para estabelecer relação com óbito e, embora o uso de Membrana de Circulação-Oxigenação Extracorpórea (ECMO), pareça trazer melhores resultados que o uso de CEC exclusiva, à época o serviço não dispunha desta ferramenta, e assim não pôde ser utilizada<sup>(87, 91, 102, 103)</sup>.

Algumas complicações pós-operatórias são esperadas no transplante pulmonar, por exemplo, deiscência anastomótica, estenose brônquica, malácia, e outras mais raras como torção pulmonar e embolia gordurosa<sup>(87, 93, 94)</sup>. Como esperado, devido às características patológicas específicas da silicose, mais da metade apresentou complicação pós-cirúrgicas (62,5%), necessitando de nova abordagem, principalmente para controle de sangramento. Também encontraram-se pacientes com complicações brônquicas, necessitando de broncoplastia e tratamento cirúrgico de fistula bronco-pleural. Embora frequentes, as re-intervenções foram eficazes sem impactar negativamente na sobrevida.

Outra complicação precoce comum nos transplantes de pulmão é a rejeição aguda, que foi observada em 62,5% dos pacientes. Como proposto por Di Giuseppe, pode ter relação direta com os múltiplos focos de células inflamatórias e nódulos silicóticos, impactando negativamente na sobrevida deste grupo específico, se comparados com os transplantados por outra indicação, em especial fibrose pulmonar idiopática, que apresenta características fibróticas semelhantes às da silicose pulmonar<sup>(104)</sup>.

Ainda é terreno de intensas pesquisas e discussão os limites entre imunossupressão e infecção, uma vez que esta é a principal causa de óbito nos seis primeiros meses após o transplante, e que nesta série foi responsável por 50,0% das mortes. Todas estas complicações, em maior ou menor grau, parecem influenciar na causalidade dos óbitos<sup>(87)</sup>.

Ainda que o objetivo principal seja proporcionar um incremento na sobrevida média, o transplante permite também uma melhora na capacidade funcional, e assim na realização das atividades básicas de vida diária, com impacto direto sobre a qualidade de vida dos pacientes. Em 2004, Gamble e colaboradores fizeram uma importante revisão sistemática da literatura sobre silicose e função pulmonar, e a relação da deterioração com os achados radiológicos, excluídos os fatores de confundimento: enfisema, tabagismo e exposição apenas à poeira. Encontraram grande variabilidade de resultados; entretanto, puderam observar uma tendência de declínio tanto na CVF quanto no VEF<sub>1</sub>, quanto maior fosse a categoria dentro da classificação radiológica da pneumoconiose<sup>(65)</sup>. Já Roserman e colaboradores estudaram os dados de 526 pacientes com silicose, encontrando nos casos VEF<sub>1</sub>/CVF de  $67,2 \pm 16,6$  que não podem ser classificados como grupo com parâmetros espirométricos sugestivos de restrição severa, uma vez que a CVF foi de  $71,8 \pm 20,3\%$  do previsto. Quando estes autores estratificaram sua amostra entre fumantes e não



fumantes, constataram que o padrão obstrutivo esteve relacionado ao tabagismo, e por outro lado o padrão sugestivo de distúrbio restritivo foi observado nos que nunca fumaram, assim como quanto maior fosse a categoria radiológica do paciente<sup>(39)</sup>.

Para Leung e colaboradores, 55,6% das espirometrias de 1.576 silicóticos não apresentavam distúrbio algum, e 28,5% dos resultados foram compatíveis com doença obstrutiva, e apenas 7,6% tinham sugestivo de padrão restritivo. Observaram também haver correlação entre os índices radiológicos (profusão nodular, tamanho do nódulo e fibrose pulmonar maciça) com os parâmetros espirométricos (quanto maior a categoria radiológica, pior o resultado da espirometria). Na série de 25 pacientes avaliados para transplante pulmonar por silicose, Kramer e colaboradores relatam que 15 pacientes não transplantados apresentavam VEF<sub>1</sub>/CVF de 88,0± 7,0; CVF 53,0± 17,0%; VEF<sub>1</sub> 47,0± 23,0%; e DLCO de 63,0± 3,0%, enquanto que os 10 pacientes transplantados mostraram VEF<sub>1</sub>/CVF de 84,0± 4,0; CVF 38,0± 15,0%; VEF<sub>1</sub> 19,0± 9,0%; e DLCO de 46,0± 12,0%<sup>(105)</sup>.

Assim como fizeram esses autores, na presente análise foram incluídos pacientes mais graves, considerados portadores de doença pulmonar em estágio terminal, e incluídos como candidatos ao transplante. Observou-se que 65,4% deles apresentavam parâmetros espirométricos sugestivos de restrição avançada, com CVF de 37,0± 16%, DLCO 36 ± 17,0%; e VEF<sub>1</sub> de 30,0 ± 17,0% do previsto. Ao separarem-se os grupos entre não transplantados e transplantados, pode-se constatar que houve predomínio do parâmetros sugestivos de restrição nos dois grupos, entretanto o grupo não transplantado encontrava-se funcionalmente pior, com um padrão restritivo mais acentuado: CVF(%) 27,32 ± 8,97 x 42,29 ± 14,72 (p= 0,002); VEF<sub>1</sub>(%) 21,03 ± 4,49 x 35,6 ± 17,9 (p= 0,001); e mais emagrecidos 51,5 ± 4,96 x 64,65 ± 12,78 Kg (p= 0,041), e talvez por isso, não venceram o tempo de espera em lista.

Com o transplante, foi possível constatar uma reversão do distúrbio restritivo, observado no pré-operatório, para valores normais e, conseqüentemente, melhora na capacidade vital forçada (CVF) e no volume expiratório forçado no 1º segundo (VEF<sub>1</sub>) ao longo do seguimento (p= 0,003; p= 0,044, respectivamente), sendo que uma vez atingida esta melhora, houve progressão desta ao longo do tempo.

Outro parâmetro amplamente utilizado na avaliação pré-operatória do transplante pulmonar é o teste de caminhada de 6 minutos (TC6M), sendo útil na previsão do desfecho pós cirúrgico, onde aqueles que caminham menos de 315 metros têm pior prognóstico. Na série em apresentação, os pacientes percorreram 267,4 ± 104,5 metros antes da cirurgia, com dessaturação de 10,7 ± 5,4%, e, após o transplante, caminharam 502,63 ± 78,9 metros com dessaturação de 0 ± 3%, logo no 1º exame após a alta, e com tendência a melhora progressiva nos testes subsequentes.

Este fato é extremamente importante, inclusive para a preparação para a cirurgia, pois sabe-se que para o incremento de cada metro na distância percorrida, espera-se impacto positivo com redução da mortalidade. É importante salientar que no grupo não houve dessaturação significativa ao TC6M depois de implantado o pulmão, demonstrando recuperação da capacidade de oxigenação<sup>(47)</sup>.

Os componentes da amostra aqui apresentada eram, em sua maioria, trabalhadores de minas, da construção civil ou de jateamento de areia, atividades tradicionalmente exercidas por homens, com predomínio de baixo nível de escolaridade, 42,0% deles tendo cursado no máximo ensino básico (1º grau) – diferente do que foi observado por Kyle e colaboradores, onde 7,1% haviam cursado o equivalente ao ensino básico, 53,6% o ensino médio e 28,6% o nível técnico ou de graduação. A baixa escolaridade está atrelada à baixa renda, e a limitação laboral força este contingente a buscar medidas previdenciárias de aposentadoria por invalidez precocemente, uma vez que são os provedores familiares e a alteração de tal estrutura traz impacto imediato na organização de toda a família<sup>(106, 107)</sup>. O transplante pode ser a esperança não só de sobrevida ou melhora da capacidade funcional, mas em especial a possibilidade de retorno como força produtiva e sustento familiar.

No intuito de prover uma opção terapêutica adequada, eficaz e com bons resultados, uma compilação das diversas séries publicadas pode ser um direcionamento para que sejam estabelecidos critérios mais claros para os transplantes pulmonares por silicose.

No presente estudo, a CVF  $\leq 27,32\%$  do predito e o VEF<sub>1</sub>  $\leq 21,03\%$  do predito estiveram diretamente relacionadas com o óbito precoce, ou seja, os pacientes não puderam ser transplantados. Outro fator negativo importante foi o baixo peso, que pode estar diretamente relacionado à desnutrição e assim, incorrendo em pior desfecho. Para Mao e colaboradores, deveriam ser indicados para transplante pulmonar por silicose em estágio terminal os pacientes que apresentassem hipoxemia em repouso; queda da saturação periférica abaixo de 88,0% no teste de caminhada de seis minutos, CVF  $< 60,0\%$ , DLCO  $< 39,0\%$ , e VEF<sub>1</sub>  $< 30,0\%$  dos valores previstos, ou rápido declínio da função pulmonar, além da presença de hipercapnia ou hipertensão pulmonar, e ainda evidência histológica ou radiográfica de silicose, associada à classificação da *New York Heart Association* (NYHA) classe III ou IV, a despeito do tratamento otimizado<sup>(91)</sup>.

Pôde-se constatar aqui, que os pacientes foram listados em sua maioria com uma doença pulmonar restritiva (VEF<sub>1</sub>/CVF  $\geq 70,0$ ), grave (CVF  $\leq 40\%$ ) e DLCO  $\leq 40,0\%$ ), com hipertensão pulmonar grave (PsAP  $\geq 35,0$  mmHg) e com marcado comprometimento funcional (distância percorrida no TC6M  $\leq 350$  metros com dessaturação  $\geq 8,0\%$ ).

Apesar de o transplante pulmonar raramente ser realizado nos casos de silicose, esta opção deve ser levada em consideração em casos selecionados<sup>(90)</sup>. É uma opção viável e que

confere uma melhora na qualidade de vida e na sobrevida desses pacientes, se comparada com o tratamento medicamentoso otimizado<sup>(91)</sup>. Este estudo vem somar-se a outros realizados sobre transplante pulmonar em silicose, devendo serem analisados em conjunto para se compreender melhor o impacto do procedimento nesta rara indicação. Por ser um estudo retrospectivo de uma série de casos, alberga as limitações inerentes ao método, seja pela perda de dados, pelo não controle das variáveis e, em especial, pelo restrito grupo estudado. Todavia, até onde se tem conhecimento, está é a maior série publicada de um único centro, e deve ser relatada.

## 7. Conclusões

O transplante pulmonar por silicose em estágio terminal é atualmente um procedimento realizado em alguns poucos centros, o que limita a velocidade do entendimento e aprendizado desta condição em especial. Entretanto, algumas publicações relatam casos isolados ou série de casos com resultado e sobrevida satisfatórios. Esta série mostrou sobrevida semelhante às demais com outras indicações do transplante, e superior às de pacientes que não conseguiram ser transplantados e que precocemente morreram.

Os pacientes transplantados apresentaram melhora da capacidade respiratória traduzida por uma maior capacidade vital forçada e volume expiratório forçado no 1º segundo vistos na espirometria, e em uma maior distância percorrida, sem dessaturação importante no teste de caminhada de seis minutos.

Ainda que não esteja claro para a comunidade transplantadora os critérios para se indicar o procedimento em silicose, percebe-se que os pacientes mais emagrecidos, e possivelmente desnutridos, assim como aqueles com pior função pulmonar, tendem a morrer mais precocemente sem o transplante. Por outro lado, naqueles que foram operados, um tempo de isquemia prolongado, o sangramento transoperatório (desde o ato cirúrgico até a retirada dos drenos), e a duração da ventilação mecânica invasiva, estiveram relacionados com óbito.

Parece que a necessidade de circulação extracorpórea (CEC) exigida pela instabilidade gerada pelas altas pressões da artéria pulmonar durante o ato cirúrgico possa ser um grande complicador, uma vez que aumenta o tempo operatório, o tempo de isquemia, o sangramento, o uso de hemoderivados, e assim o tempo de permanência dos drenos de tórax, de ventilação mecânica e de internação em Unidade de Terapia Intensiva.

Ainda que esta série seja a maior encontrada de transplante pulmonar por silicose realizada em um único centro, mais pacientes devem ser estudados e acompanhados para que estas e outras questões possam ser elucidadas.

## **8. Considerações finais**

Dada à relevância do tema, onde o transplante é a única opção terapêutica na silicose pulmonar terminal e, por ainda serem escassos os estudos e publicações sobre este tema, esta série de casos, com análise retrospectiva das características epidemiológicas, dos parâmetros que possam definir o comprometimento funcional pulmonar e o desfecho da realização da cirurgia nesta situação, é certamente válida e necessária para a realização de estudos futuros.

Novas pesquisas na mesma linha poderão ser implementadas e multiplicadas, com especiais benefícios em termos de aperfeiçoamento do entendimento e impacto desta abordagem neste grupo específico de pacientes.

## 9. Referências

1. Corn JK. Historical aspects of industrial hygiene--II. Silicosis. *Am Ind Hyg Assoc J.* 1980; 41(2):125-33.
2. Santos C, Norte A, Fradinho F, Catarino A, Ferreira AJ, Loureiro M, et al. Silicosis - brief review and experience of a pulmonology ward. *Rev Port Pneumol.* 2010; 16(1):99-115.
3. Muetterties M, O'Halloran Schwarz L, Wang R. Sandblasters. In: Greenber M, editor. *Occupational, Industrial, and Environmental Toxicology.* 2nd ed. Philadelphia, PA: Mosby, 2003.
4. Hunter D. Devices for the protection of the worker against injury and disease. *Br Med J.* 1950;1(4651):449-54.
5. Greenberg MI, Waksman J, Curtis J. Silicosis: a review. *Dis Mon.* 2007; 53(8):394-416.
6. Jalloul AS, Banks, DE. The health effects of silica exposure. In: WNRom (Ed.) *Environmental and occupational medicine.* 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA; 2007. p. 365-87.
7. Leung CC, Yu IT, Chen W. Silicosis. *Lancet.* 2012; 379(9830):2008-18.
8. Akgun M, Araz O, Akkurt I, Eroglu A, Alper F, Saglam L, et al. An epidemic of silicosis among former denim sandblasters. *Eur Respir J.* 2008; 32(5):1295-303.
9. Terra Filho M, Santos Ude P. [Silicosis]. *J Bras Pneumol.* 2006; 32 Suppl 2:S41-7.
10. Soutar CA, Hurley JF, Miller BG, Cowie HA, Buchanan D. Dust concentrations and respiratory risks in coalminers: key risk estimates from the British Pneumoconiosis Field Research. *Occup Environ Med.* 2004; 61(6):477-81.
11. Hamilton RF, Jr., Thakur SA, Holian A. Silica binding and toxicity in alveolar macrophages. *Free Radic Biol Med.* 2008; 44(7):1246-58.
12. Prevention CDC. NIOSH Hazard Review: Health effects of occupational exposure to respirable crystalline silica. In: Services DoHaH, editor. Cincinnati, OH: NIOSH; 2002. p. 1-127.
13. CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Work-related Lung Disease Surveillance Report. In: Services Division of Respiratory Disease Studies National Institute for Occupational Safety and Health, editor. Cincinnati, OH: National Institute for Occupational Safety and Health; 2002. p. 1-246.<[www.cdc.gov/niosh/docs/2003-111a.pdf](http://www.cdc.gov/niosh/docs/2003-111a.pdf)>
14. Murgia N, Muzi G, Dell'Omo M, Sallese D, Ciccotosto C, Rossi M, et al. An old threat in a new setting: High prevalence of silicosis among jewelry workers. *Am J Ind Med.* 2007; 50(8):577-83.

15. Szeinuk J, Wilk-Rivard EJ. Case report: silicatosi in a carpet installer. *Environ Health Perspect.* 2007; 115(6):932-5.
16. Petsonk EL, Rose C, Cohen R. Coal mine dust lung disease. New lessons from old exposure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 187(11):1178-85.
17. Kramer MR, Blanc PD, Fireman E, Amital A, Guber A, Rhahman NA, et al. Artificial stone silicosis [corrected]: disease resurgence among artificial stone workers. *Chest.* 2012; 142(2):419-24.
18. Banwari Lal M. Patterns of Lung Diseases in Former Mine Workers of the Former Republic of the Transkei: An X-ray-based Study. *Int J Occup Environ Health.* 2002; 8(2):105-10.
19. Orriols R, Ferrer J, Tura JM, Xaus C, Coloma R. Sicca syndrome and silicoproteinosis in a dental technician. *Eur Respir J.* 1997; 10(3):731-4.
20. Bakan ND, Ozkan G, Camsari G, Gur A, Bayram M, Acikmese B, et al. Silicosis in denim sandblasters. *Chest.* 2011; 140(5):1300-4.
21. Mendes R. [Epidemiologic study of pulmonary silicosis in the southeast region of Brazil, based on a survey of patients hospitalized in tuberculosis hospitals]. *Rev Saúde Pública.* 1979;13(1):7-19.
22. De Capitani EM. Silicosis (still) among us. *J Bras Pneumol.* 2006; 32(6):xxxiii-xxxv.
23. Baldi BG, Pereira CA, Rubin AS, Santana AN, Costa AN, Carvalho CR, et al. Highlights of the Brazilian Thoracic Association guidelines for interstitial lung diseases. *J Bras Pneumol.* 2012; 38(3):282-91.
24. Bedrikow B, Algranti E, Buschinelli JT, Morrone LC. Occupational health in Brazil. *Int Arch Occup Environ Health.* 1997;70(4):215-21.
25. de Castro HA, Silva CG, Vicentin G. Estudo da intenações hospitalares por pneumoconiose no Brasil, 1984-2003. *Rev Bras Epidemiol.* 2005; 8(2):150-60.
26. Ribeiro SNR, Camargo EA, Algranti E, Wunsch Filho V. Exposição à sílica no Brasil no ano de 2001. *Rev Bras Epidemiol.* 2008; 11(1):89-96.
27. de Castro HA, Gonçalves KS, Vicentin G. Estudo da intenações hospitalares por pneumoconiose no Brasil. *Rev Bras Epidemiol.* 2007; 10(3):391-400.
28. Antão VC, Pinheiro GA, Kavakama J, Terra-Filho M. High prevalence of silicosis among stone carvers in Brazil. *Am J Ind Med.* 2004; 45(2):194-201.

29. Ferreira LR, Pinheiro TMM, Siqueira AL, Carneiro APS. A silicose e o perfil dos lapidários de pedras semipreciosas em Joaquim Felício, Minas Gerais, Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2008; 24(7):1517-26.
30. Lido AV, Kitamura S, Oliveira JI, Lucca SR, Azevedo VA, Bagatin E. [Occupational exposure and occurrence of pneumoconioses in Campinas, Brazil, 1978-2003]. *J Bras Pneumol*. 2008; 34(6):367-72.
31. Pagnossin EM, Pires CAF. Silicose em garimpeiros de Ametista do Sul. *Hygea*. 2008; 4(7):51-71.
32. Luz FF, Stuker VC, Trevisan MB, Menezes HS, Cirino SLMB. Silicose em ex-mineiros de extração de cobre. *Revista da AMRIGS*. 2010; 54(3):283-7.
33. Carneiro APS, Campos LO, Gomes MFCF, Assunção AA. Perfil de 300 trabalhadores expostos à sílica atendidos no ambulatório em Belo Horizonte. *J Pneumol*. 2002; 28(6):329-34.
34. de Castro HA, Ribeiro PC, Mendonça ICT. Perfil respiratório de 457 trabalhadores expostos a poeira de sílica livre no Estado do Rio de Janeiro. *Pulmão RJ*. 2004; 13(2):81-5.
35. Rego G, Pichel A, Quero A, Dubois A, Martinez C, Isidro I, et al. High prevalence and advanced silicosis in active granite workers: a dose-response analysis including FEV<sub>1</sub>. *J Occup Environ Med*. 2008; 50(7):827-33.
36. Fernandez Tena A, Casan Clara P. Deposition of inhaled particles in the lungs. *Arch Bronconeumol*. 2012; 48(7):240-6.
37. Birk T, Guldner K, Mundt KA, Dahmann D, Adams RC, Parsons W. Quantitative crystalline silica exposure assessment for a historical cohort epidemiologic study in the German porcelain industry. *J Occup Environ Hyg*. 2010; 7(9):516-28.
38. Montes, II, Rego G, Camblor C, Quero A, Gonzalez A, Rodriguez C. Respiratory disease in aggregate quarry workers related to risk factors and Pi phenotype. *J Occup Environ Med*. 2004; 46(11):1150-7.
39. Rosenman KD, Reilly MJ, Gardiner J. Results of spirometry among individuals in a silicosis registry. *J Occup Environ Med*. 2010; 52(12):1173-8.
40. Hertzberg VS, Rosenman KD, Reilly MJ, Rice CH. Effect of occupational silica exposure on pulmonary function. *Chest*. 2002; 122(2):721-8.
41. Knudson RJ, Lebowitz MD, Holberg CJ, Burrows B. Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging. *Am Rev Respir Dis*. 1983; 127(6):725-34.



42. Leung CC, Yew WW, Law WS, Wong MY, Tam CM, Leung SK, et al. Choice of spirometric reference values for compensation assessment. *Respirology*. 2009; 14(6):865-72.
43. \_\_\_\_\_. Standardization of Spirometry, 1994 Update. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995; 152(3):1107-36.
44. Cowie RL. The influence of silicosis on deteriorating lung function in gold miners. *Chest*. 1998; 113(2):340-3.
45. de Mesquita Junior JA, Lopes AJ, Jansen JM, de Melo PL. Using the forced oscillation technique to evaluate respiratory resistance in individuals with silicosis. *J Bras Pneumol*. 2006; 32(3):213-20.
46. Rubin ASR, Moreira JS, Porto NS, , Irion, K, Moreira R.F, Scheidt B. Fibrose pulmonar idiopática: características clínicas e sobrevida de 132 pacientes com comprovação histológica. *J Pneumol*. 2000; 26(2):61-8.
47. Tuppin MP, Paratz JD, Chang AT, Seale HE, Walsh JR, Kermeeen FD, et al. Predictive utility of the 6-minute walk distance on survival in patients awaiting lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2008; 27(7):729-34.
48. \_\_\_\_\_. Diseases associated with exposure to silica and nonfibrous silicate minerals. Silicosis and Silicate Disease Committee. *Arch Pathol Lab Med*. 1988; 112(7):673-720.
49. \_\_\_\_\_. Adverse effects of crystalline silica exposure. American Thoracic Society Committee of the Scientific Assembly on Environmental and Occupational Health. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997; 155(2):761-8.
50. Bjoraker JA, Ryu JH, Edwin MK, Myers JL, Tazelaar HD, Schroeder DR, et al. Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(1):199-203.
51. Latsi PI, du Bois RM, Nicholson AG, Colby TV, Bisirtzoglou D, Nikolakopoulou A, et al. Fibrotic idiopathic interstitial pneumonia: the prognostic value of longitudinal functional trends. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 168(5):531-7.
52. Galie N, Torbicki A, Barst R, Dartevelle P, Haworth S, Higenbottam T, et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2004; 25(24):2243-78.
53. Hoette S, Jardim C, Souza R. Diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: an update. *J Bras Pneumol*. 2010; 36(6):795-811.
54. Nadrous HF, Pellikka PA, Krowka MJ, Swanson KL, Chaowalit N, Decker PA, et al. Pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2005; 128(4):2393-9.

55. Nathan SD, Shlobin OA, Ahmad S, Urbanek S, Barnett SD. Pulmonary hypertension and pulmonary function testing in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2007; 131(3):657-63.
56. Hamada K, Nagai S, Tanaka S, Handa T, Shigematsu M, Nagao T, et al. Significance of pulmonary arterial pressure and diffusion capacity of the lung as prognosticator in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2007; 131(3):650-6.
57. Glaser S, Noga O, Koch B, Opitz CF, Schmidt B, Temmesfeld B, et al. Impact of pulmonary hypertension on gas exchange and exercise capacity in patients with pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2009; 103(2):317-24.
58. SBPT. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes de doenças pulmonares intersticiais da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *J Bras Pneumol*. 2012; 38(Suppl.2):S1-S133.
59. Ehrlich RI, Myers JE, te Water Naude JM, Thompson ML, Churchyard GJ. Lung function loss in relation to silica dust exposure in South African gold miners. *Occup Environ Med*. 2011; 68(2):96-101.
60. Hnizdo E, Murray J. Risk of pulmonary tuberculosis relative to silicosis and exposure to silica dust in South African gold miners. *Occup Environ Med*. 1998; 55(7):496-502.
61. Sherson D, Lander F. Morbidity of pulmonary tuberculosis among silicotic and nonsilicotic foundry workers in Denmark. *J Occup Med*. 1990; 32(2):110-3.
62. Brazil. Ministério da saúde. Fundação Nacional da Saúde. Plano Nacional de Controle da Tuberculose. Brasília: Fundação Nacional da Saúde; 2000.
63. Makol A, Reilly MJ, Rosenman KD. Prevalence of connective tissue disease in silicosis (1985-2006)-a report from the state of Michigan surveillance system for silicosis. *Am J Ind Med*. 2011; 54(4):255-62.
64. Mundt KA, Birk T, Parsons W, Borsch-Galetke E, Siegmund K, Heavner K, et al. Respirable crystalline silica exposure-response evaluation of silicosis morbidity and lung cancer mortality in the German porcelain industry cohort. *J Occup Environ Med*. 2011; 53(3):282-9.
65. Gamble JF, Hessel PA, Nicolich M. Relationship between silicosis and lung function. *Scand J Work Environ Health*. 2004; 30(1):5-20.
66. Brasil. Ministério do Trabalho em Emprego. FUNDACENTRO. Diretrizes para utilização da classificação Internacional da OIT de radiografias de Pneumoconioses. Edição Revisada 2000 ed. FUNDACENTRO, São Paulo 2005.

67. Arakawa H, Johkoh T, Honma K, Saito Y, Fukushima Y, Shida H, et al. Chronic interstitial pneumonia in silicosis and mix-dust pneumoconiosis: its prevalence and comparison of CT findings with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2007; 131(6):1870-6.
68. Carneiro APS, Siqueira AL, Algranti E, Ferreira CS, Kavakama JI, Bernardes ML, de Castro TA, Mendes R. Estudo comparativo entre tomografia computadorizada de alta resolução e radiografia de tórax no diagnóstico da silicose em casos incipientes. *J Pneumol*. 2001; 27(4):199-205.
69. Marchiori E, Dantas MCH, Nobre LF. Silicose: correlação da tomografia computadorizada de alta resolução com a anatomopatologia. *Radiol Bras*. 2001;34(1):1-6.
70. Lippmann M. Effects of fiber characteristics on lung deposition, retention, and disease. *Environ Health Perspect*. 1990; 88:311-7. Review.
71. Goldyn SR, Condos R, Rom WN. The burden of exposure-related diffuse lung disease. *Semin Respir Crit Care Med*. 2008; 29(6):591-602.
72. Nolan A, Naveed B, Comfort AL, Ferrier N, Hall CB, Kwon S, et al. Inflammatory biomarkers predict airflow obstruction after exposure to World Trade Center dust. *Chest*. 2012; 142(2):412-8.
73. de Castro HA, SILVA CG, LEMLE A. Estudo de imunoglobulinas, complementos e auto-anticorpos em 58 trabalhadores expostos a sílica. *J Bras Pneumol*. 2004; 30(3):201-6.
74. Ferreira AS, Moreira JS, Caetano R, Gabeto JM, Santos TQ. Caracterização imunofenotípica das subpopulações de linfócitos do lavado broncoalveolar de pacientes com sílica. *J Pneumol*. 2000; 26(3):107-12.
75. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de atenção à saúde. Pneumoconiosis. Brasília: Departamento de Ações Programáticas Estratégicas; 2006. p. 76.
76. Algranti E, Handar Z, Ribeiro FSN, Bon AMT, Santos AM, Bedrikow B. Exposición a sílice y silicosis en el Programa Nacional de Eliminación de Silicosis en Brasil (PNES). *Ciencia & Trabajo*. 2004; 6(1):1-13.
77. Carneiro AP, Barreto SM, Siqueira AL, Cavariani F, Forastiere F. Continued exposure to silica after diagnosis of silicosis in Brazilian gold miners. *Am J Ind Med*. 2006; 49(10):811-8.
78. Margolis J, Margolis LS. Letter: Silicosis--can the course of the disease be modified? *Chest*. 1974; 66(1):107.
79. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, Conte JV, Corris P, Egan JJ, et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update--a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2006; 25(7):745-55.


80. Charman SC, Sharples LD, McNeil KD, Wallwork J. Assessment of survival benefit after lung transplantation by patient diagnosis. *J Heart Lung Transplant*. 2002; 21(2):226-32.
81. Geertsma A, Ten Vergert EM, Bonsel GJ, de Boer WJ, van der Bij W. Does lung transplantation prolong life? A comparison of survival with and without transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 1998; 17(5):511-6.
82. Davis SQ, Garrity ER, Jr. Organ allocation in lung transplant. *Chest*. 2007; 132(5):1646-51.
83. Weill D, Benden C, Corris PA, Dark JH, Davis RD, Keshavjee S, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014--an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2015; 34(1):1-15.
84. Burton CM, Milman N, Carlsen J, Arendrup H, Eliassen K, Andersen CB, et al. The Copenhagen National Lung Transplant Group: survival after single lung, double lung, and heart-lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2005; 24(11):1834-43.
85. Stewart S, McNeil K, Nashef SA, Wells FC, Higenbottam TW, Wallwork J. Audit of referral and explant diagnoses in lung transplantation: a pathologic study of lungs removed for parenchymal disease. *J Heart Lung Transplant*. 1995; 14(6 Pt 1):1173-86.
86. Mao W, Chen J, Zheng M, Wu B, Zhu Y. Initial experience of lung transplantation at a single center in China. *Transplant Proc*. 2013; 45(1):349-55.
87. de Perrot M, Chaparro C, McRae K, Waddell TK, Hadjiliadis D, Singer LG, et al. Twenty-year experience of lung transplantation at a single center: Influence of recipient diagnosis on long-term survival. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004; 127(5):1493-501.
88. White JJT, P.H.; Anthonisen, N.R.; Wynands, J.E.; Pare, J.A.P.; Becklake M.R.; MacLean, L.D. Human Lung Homotransplantation. *Can Med Assoc J*. 1996;94(23):1199-209.
89. Parada CMT, Aliste CV, Gil DR, Rodriguez DP, Fica DM, Herzog OC, et al. Silicosis y trasplante pulmonar. *Revista chilena de enfermedades respiratorias*. 2007; 23::99-105.
90. Chida M, Fukuda H, Araki O, Tamura M, Umezu H, Miyoshi S. Lung transplantation for aspiration-induced silicosis of the lung. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2010; 58(3):141-3.
91. Mao WJ, Chen JY, Zheng MF, Ye SG, Liu F, He YJ, et al. Lung transplantation for end-stage silicosis. *J Occup Environ Med*. 2011; 53(8):845-9.

92. Singer JP, Chen H, Phelan T, Kukreja J, Golden JA, Blanc PD. Survival following lung transplantation for silicosis and other occupational lung diseases. *Occup Med (Lond)*. 2012; 62(2):134-7.
93. Gilkeson RC, Lange P, Kirby TJ. Lung torsion after lung transplantation: evaluation with helical CT. *AJR Am J Roentgenol*. 2000; 174(5):1341-3.
94. Gonzalez-Fernandez C, Gonzalez Castro A, Diaz-Reganon G. [Fatal donor-acquired fat embolism syndrome leading to multiple organ failure in a lung transplant recipient]. *Arch Bronconeumol*. 2009; 45(9):469-70.
95. Da Silva JP, Vila JH, Cascudo MM, Baumgratz JF, Gauze Filho T, Deiningner MO, et al. [Heart-lung transplantation. Initial clinical experience]. *Arq Bras Cardiol*. 1991; 57(2):103-8.
96. Carriquiry G, Couraud L, Grupo de Transplante Pulmonar Y Cardiopulmonar de Bordeaux. Transplante de pulmón: experiencia del Hospital Xavier Arnoz. *Rev Med Urug*. 1991; 7(2):108-14.
97. de la Torre M, Pena E, Calvin M, Miguelez C, Gonzalez D, Fernandez R, et al. Basiliximab in lung transplantation: preliminary experience. *Transplant Proc*. 2005; 37(3):1534-6.
98. Wei D, Gao F, Chen JY, Zheng MF, Ye SG, Liu F, et al. First successful double lung transplantation from brain death donor in China. *Transplantation*. 2011; 92(3):e12-3.
99. Redondo MT, Vaz M, Damas C. End-stage silicosis and lung transplantation: A way forward. *Rev Port Pneumol*. 2014; 20(6):341.
100. Maurer JR, Frost AE, Estenne M, Higenbottam T, Glanville AR. International guidelines for the selection of lung transplant candidates. The International Society for Heart and Lung Transplantation, the American Thoracic Society, the American Society of Transplant Physicians, the European Respiratory Society. *Transplantation*. 1998; 66(7):951-6.
101. Leung CC, Law WS, Chang KC, Tam CM, Yew WW, Chan CK, et al. Initial experience on rifampin and pyrazinamide vs isoniazid in the treatment of latent tuberculosis infection among patients with silicosis in Hong Kong. *Chest*. 2003; 124(6):2112-8.
102. Kuman NK, Cokpinar S. Mediastinal evaluation of Silicosis according to Lung Transplantation. *J Surg Transplant Sci*. 2015;3(1). pii: 1010.
103. Machuca TN, Collaud S, Mercier O, Cheung M, Cunningham V, Kim SJ, et al. Outcomes of intraoperative extracorporeal membrane oxygenation versus cardiopulmonary bypass for lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015; 149(4):1152-7.

104. Di Giuseppe M, Gambelli F, Hoyle GW, Lungarella G, Studer SM, Richards T, et al. Systemic inhibition of NF-kappaB activation protects from silicosis. *PLoS One*. 2009; 4(5):e5689.
105. 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 (Lond)*. 2005; 55(6):490-3.
106. Enfield KB, Floyd S, Barker B, Weder M, Kozower BD, Jones DR, et al. Survival after lung transplant for coal workers' pneumoconiosis. *J Heart Lung Transplant*. 2012; 31(12):1315-8.
107. 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. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015;64(5):117-20.

## Anexo 1.

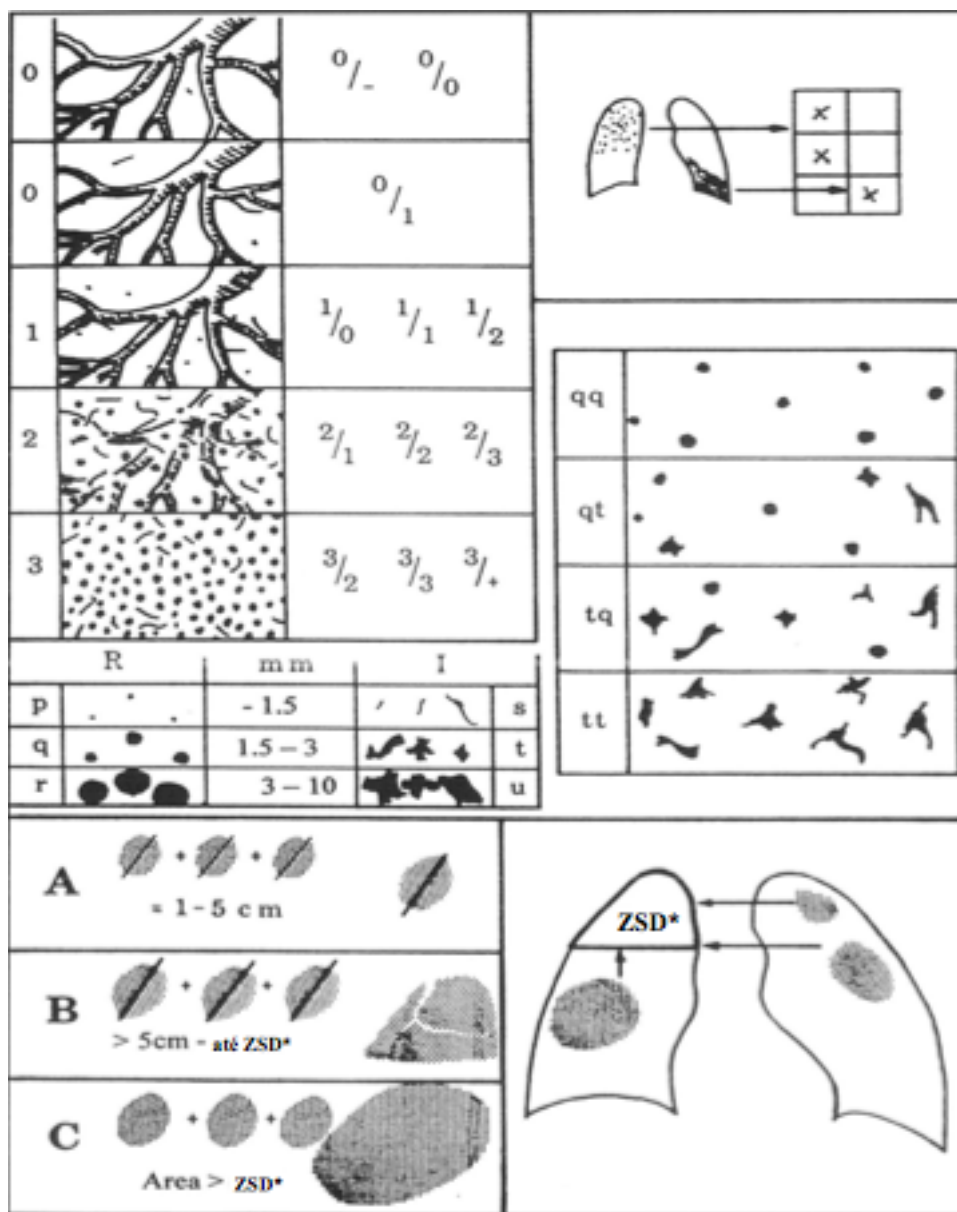
Folha de leitura radiológica – classificação internacional de radiografias de pneumoconiose – OIT 2000.

 <b>FOLHA DE LEITURA RADIOLÓGICA - CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL DE RADIOGRAFIAS DE PNEUMOCONIOSE - OIT 2000</b>																																										
NOME		DATA DO RX																																								
Nº DO RX	LEITOR	DATA DA LEITURA																																								
<b>1A QUALIDADE TÉCNICA:</b> 1 2 3 4 Comentário: _____		<b>1B RADIOGRAFIA NORMAL:</b> <input type="checkbox"/> SIM (finalizar a leitura) <input type="checkbox"/> NÃO (passe p/ a seção 2)																																								
<b>2A ALGUMA ANORMALIDADE DE PARÊNQUIMA CONSISTENTE COM PNEUMOCONIOSE:</b> <input type="checkbox"/> SIM (complete 2B e 2C) <input type="checkbox"/> NÃO (passe para a seção 3)																																										
<b>2B PEQUENAS OPACIDADES:</b> a) Forma / tamanho <table border="1" style="display: inline-table; margin-right: 20px;"> <tr><th colspan="2">Primária</th><th colspan="2">Secundária</th></tr> <tr><td>p</td><td>s</td><td>p</td><td>s</td></tr> <tr><td>q</td><td>t</td><td>q</td><td>t</td></tr> <tr><td>r</td><td>u</td><td>r</td><td>u</td></tr> </table> b) Zonas <table border="1" style="display: inline-table; margin-right: 20px;"> <tr><th>D</th><th>E</th></tr> <tr><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td></tr> </table> c) Profusão <table border="1" style="display: inline-table;"> <tr><th>0/-</th><th>0/0</th><th>0/1</th></tr> <tr><td>1/0</td><td>1/1</td><td>1/2</td></tr> <tr><td>2/1</td><td>2/2</td><td>2/3</td></tr> <tr><td>3/2</td><td>3/3</td><td>3/+</td></tr> </table>		Primária		Secundária		p	s	p	s	q	t	q	t	r	u	r	u	D	E							0/-	0/0	0/1	1/0	1/1	1/2	2/1	2/2	2/3	3/2	3/3	3/+	<b>2C GRANDES OPACIDADES:</b> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr><td>0</td><td>A</td><td>B</td><td>C</td></tr> </table>	0	A	B	C
Primária		Secundária																																								
p	s	p	s																																							
q	t	q	t																																							
r	u	r	u																																							
D	E																																									
0/-	0/0	0/1																																								
1/0	1/1	1/2																																								
2/1	2/2	2/3																																								
3/2	3/3	3/+																																								
0	A	B	C																																							
<b>3A ALGUMA ANORMALIDADE PLEURAL CONSISTENTE COM PNEUMOCONIOSE:</b> <input type="checkbox"/> SIM (complete 3B, 3C e 3D) <input type="checkbox"/> NÃO (passe para a seção 4)																																										
<b>3B PLACAS PLEURAIS:</b> <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO																																										
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>LOCAL</th> <th>CALCIFICAÇÃO</th> <th>EXTENSÃO: PAREDE (Combinado em perfil e frontal)</th> <th>LARGURA (OPCIONAL) (Mínimo de 3 mm para marcação)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Parede em perfil</td> <td>0 D E</td> <td>0 D E</td> <td>0 D 0 E</td> <td>D E</td> </tr> <tr> <td>Frontal</td> <td>0 D E</td> <td>0 D E</td> <td>1 2 3 1 2 3</td> <td>a b c a b c</td> </tr> <tr> <td>Diaphragma</td> <td>0 D E</td> <td>0 D E</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Outros locais</td> <td>0 D E</td> <td>0 D E</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p style="font-size: small; margin-top: 5px;">                     Até 1/4 da parede lateral = 1                      1/4 a 1/2 da parede lateral = 2                      &gt; 1/2 da parede lateral = 3                 </p> <p style="font-size: small; margin-top: 5px;">                     3 a 5 mm = a                      5 a 10 mm = b                      &gt; 10 mm = c                 </p>				LOCAL	CALCIFICAÇÃO	EXTENSÃO: PAREDE (Combinado em perfil e frontal)	LARGURA (OPCIONAL) (Mínimo de 3 mm para marcação)	Parede em perfil	0 D E	0 D E	0 D 0 E	D E	Frontal	0 D E	0 D E	1 2 3 1 2 3	a b c a b c	Diaphragma	0 D E	0 D E			Outros locais	0 D E	0 D E																	
	LOCAL	CALCIFICAÇÃO	EXTENSÃO: PAREDE (Combinado em perfil e frontal)	LARGURA (OPCIONAL) (Mínimo de 3 mm para marcação)																																						
Parede em perfil	0 D E	0 D E	0 D 0 E	D E																																						
Frontal	0 D E	0 D E	1 2 3 1 2 3	a b c a b c																																						
Diaphragma	0 D E	0 D E																																								
Outros locais	0 D E	0 D E																																								
<b>3C OBLITERAÇÃO DO SEIO COSTOFRÊNICO:</b> 0 D E																																										
<b>3D ESPESSEAMENTO PLEURAL DIFUSO:</b> <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO																																										
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>CALCIFICAÇÃO</th> <th>EXTENSÃO: PAREDE (Combinado em perfil e frontal)</th> <th>LARGURA (OPCIONAL) (Mínimo de 3 mm para marcação)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Parede em perfil</td> <td>0 D E</td> <td>0 D 0 E</td> <td>D E</td> </tr> <tr> <td>Frontal</td> <td>0 D E</td> <td>1 2 3 1 2 3</td> <td>a b c a b c</td> </tr> </tbody> </table> <p style="font-size: small; margin-top: 5px;">                     Até 1/4 da parede lateral = 1                      1/4 a 1/2 da parede lateral = 2                      &gt; 1/2 da parede lateral = 3                 </p> <p style="font-size: small; margin-top: 5px;">                     3 a 5 mm = a                      5 a 10 mm = b                      &gt; 10 mm = c                 </p>				CALCIFICAÇÃO	EXTENSÃO: PAREDE (Combinado em perfil e frontal)	LARGURA (OPCIONAL) (Mínimo de 3 mm para marcação)	Parede em perfil	0 D E	0 D 0 E	D E	Frontal	0 D E	1 2 3 1 2 3	a b c a b c																												
	CALCIFICAÇÃO	EXTENSÃO: PAREDE (Combinado em perfil e frontal)	LARGURA (OPCIONAL) (Mínimo de 3 mm para marcação)																																							
Parede em perfil	0 D E	0 D 0 E	D E																																							
Frontal	0 D E	1 2 3 1 2 3	a b c a b c																																							
<b>4A OUTRAS ANORMALIDADES:</b> <input type="checkbox"/> SIM (complete 4B) <input type="checkbox"/> NÃO (finalizar a leitura)																																										
<b>4B SÍMBOLOS (vide legenda no verso):</b> aa af 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* (*) od: Necessário um comentário.																																										
<b>4C COMENTÁRIOS:</b> _____ _____ _____																																										
DATA	ASSINATURA																																									

FJDF/COD 300179-9 - A4 - 1x1 (07/2003 - o&m)

Fonte: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo\\_pneumoconioses.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_pneumoconioses.pdf)

**Anexo 2.** Diagrama de ilustração das definições radiográficas nas pneumoconioses

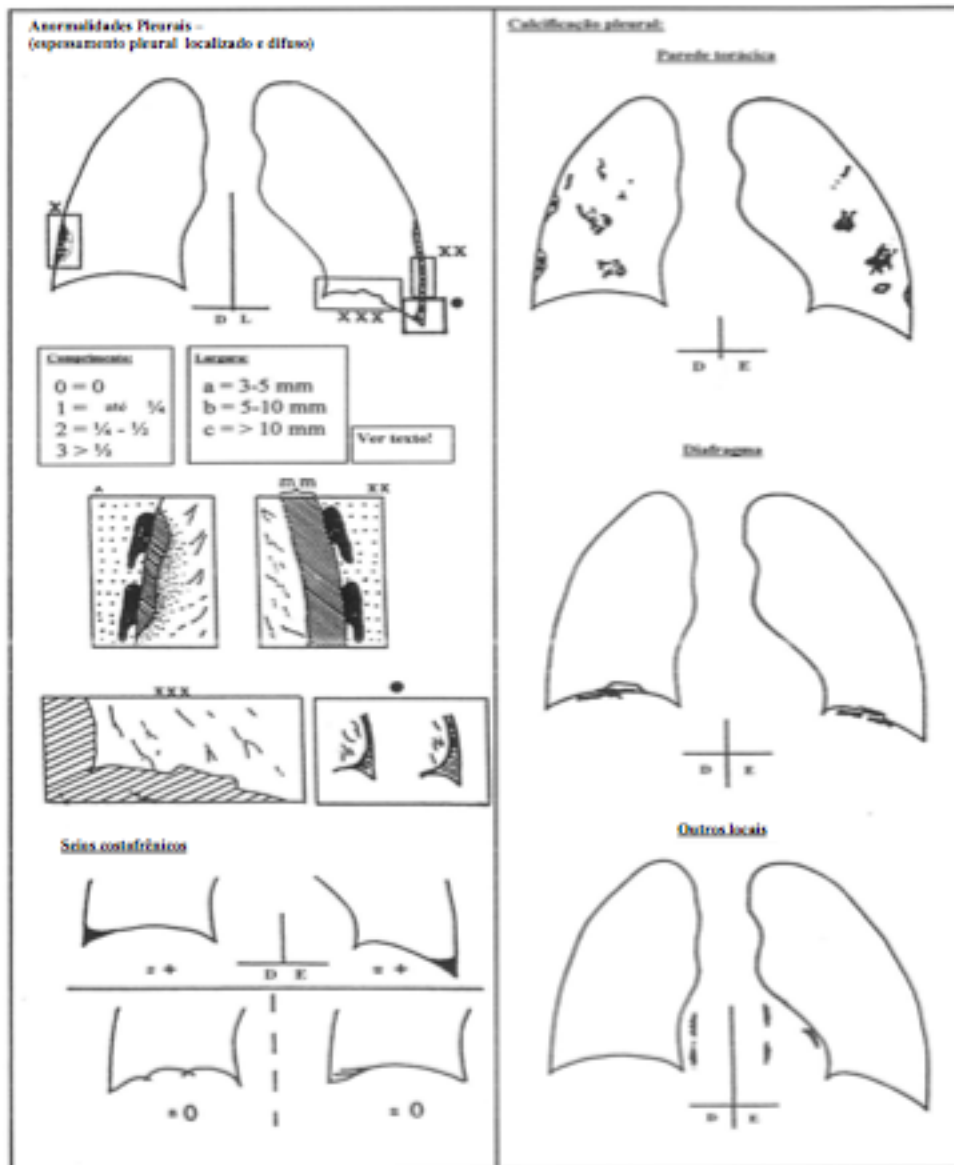


\* ZSD - Zona superior direita

Brasil. Ministério do Trabalho em Emprego. FUNDACENTRO. Diretrizes para utilização da classificação Internacional da OIT de radiografias de Pneumoconioses. Edição Revisada 2000 ed. FUNDACENTRO, São Paulo2005.

































**Anexo 3.** Diagrama de ilustração das definições radiográficas nas pneumoconioses



Brasil. Ministério do Trabalho em Emprego. FUNDACENTRO. Diretrizes para utilização da classificação Internacional da OIT de radiografias de Pneumoconioses. Edição Revisada 2000 ed. FUNDACENTRO, São Paulo 2005.

**Anexo 4.** Diagrama de ilustração das definições radiográficas nas pneumoconioses

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

Brasil. Ministério do Trabalho em Emprego. FUNDACENTRO. Diretrizes para utilização da classificação Internacional da OIT de radiografias de Pneumoconioses. Edição Revisada 2000 ed. FUNDACENTRO, São Paulo 2005.

## Apêndice 1. Artigo revisão sistemática

# Transplante pulmonar na silicose em estágio terminal: uma revisão analítica sistematizada da literatura

Sidney Filho LA<sup>1</sup>, Watte G<sup>2</sup>, Perim FA<sup>3</sup>, Sanchez LB<sup>4</sup>, Schio SM<sup>5</sup>, Camargo SM<sup>6</sup>, TN Machuca<sup>7</sup>, Hochegger B<sup>8</sup>, Felicetti JC<sup>6</sup>, Camargo JJP<sup>9</sup>, Moreira JS<sup>10</sup>.

1. Doutor pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas da UFRGS. Research Fellow in Heart and Lung Transplantation na Universidade de Miami – EUA. Cirurgião de transplante de pulmão pela Santa Casa de Porto Alegre. Cirurgião Torácico.
2. Doutorando do Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas da UFRGS. Research Fellow in Radiology na Universidade de Liverpool – Inglaterra. Fisioterapeuta do Pavilhão Pereira Filho – Porto Alegre.
3. Doutorando do Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas da UFRGS. Cirurgiã Torácica do Grupo de Transplante de Pulmão da Santa Casa de Porto Alegre.
4. Doutora em Ciências Pneumológicas pela UFRGS. Pneumologista do Grupo de Transplante de Pulmão da Santa Casa de Porto Alegre.
5. Cardiologista. Coordenador clínico do Grupo de Transplante de Pulmão da Santa Casa de Porto Alegre.
6. Doutor em Ciências Pneumológicas pela UFRGS. Cirurgião Torácico do Grupo de Transplante de Pulmão da Santa Casa de Porto Alegre.
7. Pós-doutor pela Universidade de Toronto – Canadá. Doutor pela UFRGS. Cirurgião coordenador do Grupo de Transplante de Pulmão da Universidade de Gainesville – Florida, EUA.
8. Pós-doutor em radiologia pela UFRJ. Doutor em Ciências Pneumológicas pela UFRGS. Professor do PPG – Ciências Pneumológicas UFRGS. Radiologista da Santa Casa de Porto Alegre.
9. Doutor em Ciências Pneumológicas pela UFRGS. Cirurgião Torácico chefe e coordenador do Grupo de Transplante de Pulmão da Santa Casa de Porto Alegre.
10. Doutor em Ciências Pneumológicas pela UFRGS. Professor do PPG – Ciências Pneumológicas UFRGS. Pneumologista da Santa Casa de Porto Alegre.

## Resumo

**Introdução:** O transplante pulmonar na silicose ainda é um procedimento desafiador, atualmente restrito a alguns centros de excelência. Esta é uma indicação incomum, sendo que apenas alguns relatos ou série de casos discutem esse tema na literatura. **Objetivo:** Determinar a extensão da evidência na literatura em relação à indicação e aos resultados do transplante de pulmão no casos de silicose pulmonar em estágio terminal. **Material e Métodos:** Revisão sistemática da literatura dos artigos publicados a partir de Janeiro de 1990 até Julho de 2015 nos seguintes bancos de dados: PubMed, SciElo, Embase and the Cochrane Central Register of Controlled Trials, através dos descritivos *lung transplantation; silicosis; survival*. **Resultados:** Dos 40 artigos identificados, 13 tiveram critérios para serem incluídos no estudo e cinco eram exclusivos de transplante de pulmão em silicose. Em sete o objetivo não era transplante em silicose, entretanto estes pacientes eram parte dos dados coletados e puderam ser analisados. Dois eram estudos populacionais de coleta de

banco de dados nacionais, onde um tratava exclusivamente deste tema. **Conclusão:** Embora bons resultados foram relatados pelos diversos relatos e séries, a realização de estudos randomizados controlados seria importante para a validação desta intervenção nos casos de silicose pulmonar em estágio terminal. Esta é uma indicação rara e, apenas a compilação de dados pode auxiliar no entendimento deste cenário. Isso deve ser feito por centros de referência nesta cirurgia, onde resultados aceitáveis podem ser alcançados.

**Palavras-chave:** transplante pulmonar; silicose; pneumoconiose, sobrevida.

## **Abstract**

**Background:** Lung transplantation due silicosis remains a challenging procedure and is restricted to few centers so far. It represents an uncommon indication, and only few case or serie reports are presented in the literature discussing this subject. **Objective:** To determine the extent of scientific evidence available regarding the indication and results of lung transplantation in end-stage silicosis cenarium. **Material e Methods:** A systematic literature from January of 1990 to July 2015 using the following databasess: PubMed, SciElo, Embase and the Cochrane Central Register of Controlled Trials was conducted using specific search terms *lung transplantation; silicosis; survival*. **Results:** Of 40 articles identified, 13 met the study criteria, but only five were excluise to lung transplantation and silicosis. In seven, the goal was not lung transplation due silicosis, however these patients were part of the data and could be analized. Two were National database population studies, wherein one deal exclusively to this subject. **Conclusion:** Although good results are reported in a variety of small studies, randomized controlled trials should be performed to validate this approach to end-stage lung silicosis. However this is a rare condition, and only data collection can help the understanding of this procedure in this setting. This shell be done by reference centers where this surgery can be performed whith acceptable results.

**Key words:** lung transplantation, silicosis, pneumoconiosis, survival.

## Introdução

A silicose pulmonar em estágio avançado é uma doença que invariavelmente evolui com insuficiência respiratória crônica, atingindo estágios caracterizados como pulmão terminal, onde a única forma possível de aumento da sobrevida se dá através do transplante pulmonar, estando este indicado nas situações onde, clínica e funcionalmente, espera-se que com o procedimento, ocorra melhora importante na qualidade de vida e na sobrevida desta população<sup>(1-4)</sup>.

De modo geral, estão indicados como candidatos ao transplante de pulmão os pacientes com doença pulmonar crônica em estágio terminal, onde toda possibilidade de tratamento clínico ou cirúrgico tenha sido esgotada, sendo que as quatro principais indicações - doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), fibrose cística, fibrose pulmonar idiopática e hipertensão pulmonar – correspondem a 80% dos casos<sup>(5-7)</sup>.

As demais indicações são agrupadas de acordo com suas semelhanças, como doenças obstrutivas ou restritivas, e pelos fatores de risco avaliados através da capacidade vital forçada (CVF), pressão sistólica de artéria pulmonar (PsAP), quantidade de oxigênio utilizado em repouso (O<sub>2</sub>), uso de ventilação mecânica invasiva, idade, índice de massa corpórea, diabetes, *status* funcional, teste de caminhada de 6 minutos (TC6M) e PaCO<sub>2</sub><sup>(7)</sup>.

Os consensos atuais de transplante de pulmão definem apenas os critérios de indicação e referenciamento para as quatro doenças mais comuns e algumas outras menos comuns como fibrose pulmonar associada a doenças vasculares do colágeno; sarcoidose; linfangioliomatose; e histiocitose/granuloma eosinofílico<sup>(3, 4, 8)</sup>.

Os casos de silicose pulmonar avançada com indicação de transplante pulmonar ainda restringem-se a relatos ou séries de casos, perfazendo algo entre 0,5% a 5,0% dos transplantes de pulmão realizados<sup>(9-12)</sup>.

Esta revisão sistemática tem por objetivo identificar, selecionar e avaliar os casos de publicados de transplante pulmonar por silicose em estágio terminal a fim de se prover substrato para análises futuras desta modalidade como uma opção terapêutica.

## Métodos

Foi utilizado o método de revisão analítica, realizando-se extensa e cuidadosa pesquisa nas principais bases bibliográficas de dados disponíveis. Os artigos sobre transplante pulmonar e pneumoconiose e/ou silicose foram selecionados a partir das seguintes bases de dados bibliográficos: MEDLINE, EMBASE, LILACS, The Cochrane Library e EBM Reviews. A pesquisa compreendeu o período de 1990 a 2015. Depois de diversos testes aplicando combinações,

sinônimos e subtemas, foram escolhidos os termos de busca: “*lung transplantation*”, “*silicosis*”, “*pneumoconiosis*”, “*survival*”, de acordo com a terminologia das bases de dados. A escolha dos melhores termos a serem utilizados na estratégia de busca foi feita por uma pesquisa cuidadosa nos vocabulários MeSH (Medical Subject Headings), Emtree (descritores de base de dados Emtree) e DeCS (Descritores em Ciências da Saúde). Através da leitura dos títulos e resumos, foi feita a primeira seleção dos artigos. Os trabalhos de interesse e potencialmente relevantes foram selecionados e lidos na íntegra.

A estratégia de busca seguiu a metodologia que envolve três etapas: inclusão de termos relacionados à condição (transplante pulmonar x silicose); inserção de termos relacionados ao desfecho (sobrevida); e inclusão de termos relacionados à metodologia dos estudos clínicos. A observância desses passos conferiu aumento da sensibilidade da revisão. A cada etapa, foram excluídos os estudos que envolviam animais de experimentação. As referências bibliográficas dos estudos também foram analisadas, procurando-se identificar artigos que porventura tivessem escapado às bases de dados. Também foi realizada uma busca manual de artigos em revistas não indexadas e mantido contato com especialistas quanto a eventuais estudos não publicados.

Os critérios de inclusão de artigos para esta revisão sistemática foram: estudos de pacientes submetidos a transplante pulmonar por pneumoconiose/silicose publicados no período de janeiro 1990 a julho de 2015; estudos que dissertassem sobre a sobrevivência dos pacientes transplantados por pneumoconiose; estudos que contivessem o seguimento pós-operatório com análise de fatores de risco; estudos que mensurassem a morbidade, mortalidade e a qualidade de vida após o transplante por silicose; estudos prospectivos randomizados, retrospectivos e relato/série de casos. Foram considerados os estudos em língua inglesa, portuguesa e espanhola.

Os critérios de exclusão foram: estudos baseados em transplante pulmonar por outras causas; aqueles em que o tratamento para o silicose não fora o transplante, artigos de revisão sobre o tema, estudos onde não havia descrição da sobrevivência.

Dois revisores independentes fizeram a seleção final dos artigos e a análise individual de cada um deles. Informações tais como dados demográficos, tamanho da amostra, características do estudo, metodologia, intervenções, resultados e seguimento, foram extraídos de todos os artigos selecionados. Em caso de discordância, os artigos eram revisados, visando uma posição consensual e, na sua ausência, recorreu-se a um terceiro revisor.

Foi preenchida uma ficha de cadastro para cada artigo selecionado contendo os seguintes itens: título e número identificador, autor, ano de publicação, número de participantes, características demográficas dos participantes, sobrevivência, tempo de acompanhamento, desenho do estudo, resultados obtidos e limitações do estudo. Considerando-se o objetivo desta revisão

sistemática, foram obedecidos os critérios estabelecidos, formulando perguntas específicas para cada um dos estudos em análise e, se as respostas estivessem contidas na metodologia do estudo, ele seria automaticamente considerado de boa qualidade. A Cochrane Collaboration definiu variáveis que avaliam não somente a qualidade científica do estudo, como também estabelece o seu nível de evidência. São elas: alocação (adequada, inadequada, indefinida); estudo cego para a intervenção e para os resultados; e análise das perdas e seguimento.

Os riscos de viés de um estudo estão diretamente relacionados aos critérios previamente definidos. Na tabela 1 está a classificação, segundo o manual da Cochrane, quanto ao risco de viés de um estudo randomizado.

Em geral as mesmas fontes de vieses dos artigos randomizados podem ser aplicadas aos estudos de coorte.

**Tabela 1.** Classificação da *Cochrane Collaboration* quanto ao risco de viés em estudos randomizados

Risco de viés	Interpretação	Relação com critério individual
A. Baixo	Viés plausível, pouco provável de alterar seriamente os resultados	Todos os critérios preenchidos
B. Moderado	Viés plausível, que deixa dúvidas sobre os resultados	Uma ou mais critérios parcialmente preenchidos
C. Alto	Viés plausível, que seriamente enfraquece a confiança nos resultados	Um ou mais critérios não preenchidos

Os autores admitem que os artigos que fazem parte deste estudo não são de natureza cega para os pacientes, considerando-se a necessidade da autorização explícita para a realização do procedimento cirúrgico, mediante a assinatura de um consentimento livre e esclarecido.

A análise estatística foi descritiva, baseada na frequência simples e distribuição de escores.

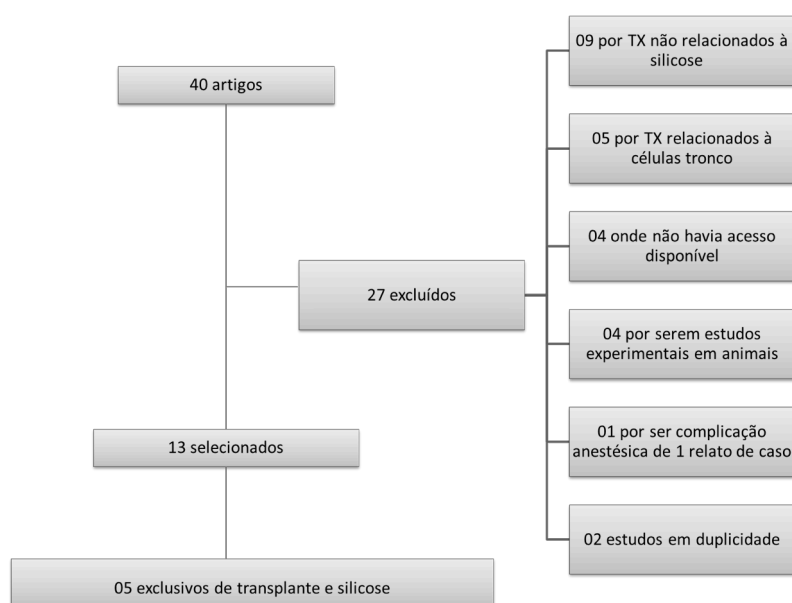
## Resultados

A estratégia de busca aplicada às bases de dados identificou um total de 40 artigos relacionados ao transplante pulmonar e silicose, estratificados na tabela 2.

**Tabela 2.** Revisão sistemática sobre o tema transplante pulmonar e silicose

Banco de dados	Lung transplantation x silicosis	Lung transplantation x silicosis x survival
PubMed	33	11
EBM Reviews	00	00
Embase	00	00
Cochrane	03	01
LILACS	04	02
Total	40	14

Após a leitura dos títulos e dos resumos, foram excluídos 27 artigos. Dos 13 artigos selecionados, após aplicados os critérios de inclusão e exclusão previamente definidos, restaram cinco artigos que tratavam exclusivamente do transplante pulmonar em silicose (gráfico 1)



**Gráfico 1.** Organograma da Revisão Sistemática

Nenhum dos 13 artigos selecionados eram estudos clínico randomizados; quatro eram relato de casos e os demais análises retrospectivas de prontuários institucionais ou base de dados nacionais (tabela 3).



**Tabela 3.** Artigos selecionados e analisados na revisão sistemática sobre transplante pulmonar e silicose

Autor	Revista	Desenho/ano	# de pacientes
Da Silva et al. <sup>(13)</sup>	Arq Bras Cardiol	Relato de casos/1991*	01
Carriquiry e Couraud <sup>(14)</sup>	Rev. Med. Urug	Cohort retrospectiva/1991*	01
De la Torre et al. <sup>(15)</sup>	Transplant Proc	Cohort prospectiva/2005*	02
Burton et al. <sup>(11)</sup>	J Heart Transplant	Cohort retrospectiva/2005*	04
Parada et al. <sup>(16)</sup>	Rev. Chil. Enferm. Respir	Cohort retrospectiva/2007	04
Gonzalez-Fernandes et al. <sup>(17)</sup>	Arch Bronconeumol	Relato de caso/2009	01
Chida et al. <sup>(18)</sup>	Gen Thorac Cardiovasc Surg	Relato de caso/2010	01
Mao et al. <sup>(12)</sup>	J Occup Environ Med	Cohort retrospectiva/2011	05
Wei et al. <sup>(19)</sup>	Transplantation	Relato de caso/2011*	01
Singer et al. <sup>(20)</sup>	Occup Med (Lond)	Cohort retrospectiva/2012 <sup>^</sup>	37 (19 silicose)
Kramer et al. <sup>(21)</sup>	Chest	Cohort retrospectiva/2012	10
Mao et al. <sup>(12)</sup>	Transplant Proc	Cohort retrospectiva/2013 <sup>^</sup>	05
Redondo e Damas <sup>(22)</sup>	Rev. Port. Pneumol	Cohort retrospectiva/2014*	06

\*Artigos cujo foco principal não foi transplante pulmonar e silicose.

<sup>^</sup> Estudo populacional através de banco de dados nacional.

Parada e colaboradores relatam a realização de transplante pulmonar por silicose em quatro dos 38 pacientes transplantados entre os anos de 1999 a 2006, com idades entre 34 e 65 anos. O tempo de exposição variou entre cinco a 30 anos e os parâmetros espirométricos da seguinte forma: VEF<sub>1</sub> entre 490 mL e 1.970 mL (14,0% a 68,0% do predito); DLCO 38,0% a 42,0%; TC6M 127 a 450 metros (com variação da distância entre 25,0% a 76,0% do previsto). Todos os pacientes apresentaram clara melhora da qualidade de vida e retomaram suas atividades normais<sup>(16)</sup>.

Já em 2009 Gonzalez-Fernandes relata o transplante unilateral em um paciente de 41 anos que recebera o pulmão de um doador de 17 anos vítima de trauma, porém com desfecho desfavorável, com óbito no 15º pós-operatório devido a embolia gordurosa de uma fratura de fêmur prévia do doador. Em 2010 Chida e colaboradores relatam o transplante também unilateral em um paciente de 35 anos, esquizofrênico, com silicose acelerada e dois episódios prévios de pneumotórax. Reforçam o encontro de aderências pleurais importantes com espessamento devido a pleurodese prévia – sendo necessário o descolamento extrapleural do pulmão explantado. Estes

autores relatam a necessidade de circulação extracorpórea (CEC), instituída somente após a dissecação dos vasos pulmonares<sup>(17, 18)</sup>.

Uma experiência maior sobre os transplantes em silicose em estágio terminal foi relatada por Mao e colaboradores em 2011. Os pacientes haviam sido expostos à sílica durante um período entre dois a cinco anos. Um destes pacientes estava sob ventilação mecânica durante um mês antes do procedimento. Dois destes haviam sido submetidos a pleurodese prévia devido à pneumotórax. Um padrão espirométrico de restrição significativa foi encontrado em todos os pacientes, sem grandes reduções de VEF<sub>1</sub>. Todos os pacientes apresentavam hipertensão pulmonar (pressão da artéria pulmonar (PAP) média entre 32 a 71 mmHg). Em apenas um dos casos o transplante foi bilateral. Quatro necessitaram de oxigenação extracorpórea por membrana (ECMO). Dois pacientes faleceram durante a evolução: um por sepse, sete meses após o transplante, e outro no 8º pós-operatório de falência de múltiplos órgãos<sup>(23)</sup>.

Em um estudo realizado com pacientes israelenses, Kramer et al. avaliaram 25 pacientes para transplante pulmonar por silicose terminal entre os anos de 1997 e 2010. Quinze foram considerados com indicação, 12 listados e 10 transplantados (40,0%). Todos eles haviam sido previamente expostos a produtos de confecção de pedras decorativas utilizadas em bancadas de cozinha e acessórios de banheiro. Silicose foi confirmada através de biópsia pulmonar ou transbrônquica em 85,0% dos pacientes. Na avaliação funcional pulmonar dos pacientes transplantados encontraram CVF 38,0<sub>±</sub> 15%; VEF<sub>1</sub> 19,0<sub>±</sub> 9%; VEF<sub>1</sub>/CVF 84,0<sub>±</sub> 4; DLCO 46,0<sub>±</sub> 12,0%; saturação em repouso 87,0<sub>±</sub> 7,0%. Todos usavam oxigênio suplementar e haviam sido tratados com esteróides<sup>(21)</sup>.

Alguns outros estudos buscaram compilar dados e analisá-los a fim de serem obtidos resultados mais robustos que reforcem os transplantes pulmonar como uma real opção aos pacientes com silicose terminal. Singer e colaboradores estudaram o banco de registro de transplantes dos Estados Unidos – *US Organ Procurement and Transplantation Network Registry* (OPTN-R). De 8.129 transplantes realizados entre março de 2005 e outubro de 2010, 37 (0,5%) foram por pneumoconioses, sendo 19 destes devido a silicose. Entre as outras pneumoconioses incluíram: trabalhadores de mina de carvão (n= 6), asbestose (n= 2), beriliose (n= 1), pneumoconiose por metal (n= 1), pulmão de fazendeiro (n= 1) e outras não classificadas (n= 7). A idade dos pacientes com silicose foi de 53,4  $\pm$  7,6 com VEF<sub>1</sub> 32,9%  $\pm$  15,4 do previsto, sendo o transplante unilateral realizado em 79,0% dos casos. A sobrevida no grupo silicose em 6 meses, 1 e 3 anos, foi respectivamente de 86,0%, 86,0%, 76,0%<sup>(12, 20)</sup>.

## Discussão

Os relatos de transplante de pulmão nos casos de silicose avançada vêm sendo apresentados como uma opção com bons resultados para casos selecionados, com evidente melhora na sobrevida e na qualidade de vida<sup>(11, 18, 19, 21-23)</sup>. Um grande desafio enfrentado durante o ato operatório é a presença de aderências pleuro-pulmonares densas, sejam causadas pela própria silicose, seja por intervenções prévias, que aumentam o risco de sangramento, podendo suscitar em impacto negativo desfecho<sup>(23, 24)</sup>. A própria fisiopatologia da doença incorre em hipertensão arterial pulmonar que aumenta ainda mais o risco de sangramento, tanto por efeito direto, quanto pelo uso de circulação extracorpórea (CEC), entretanto não está comprovado que isto esteja associado a maior mortalidade<sup>(23, 25, 26)</sup>.

Estes pacientes apresentam limitação funcional grave, com intenso distúrbio de troca e necessidades crescentes de oxigenoterapia, que são totalmente revertidos após a realização do transplante, com taxas de sobrevida comparáveis ao transplante por outras indicações<sup>(20)</sup>.

Apesar de os ensaios randomizados serem a melhor ferramenta de pesquisa para testar a eficácia de uma intervenção e, a randomização o processo mais eficaz para se minimizar vieses, não foi encontrado estudos que preenchessem estas características para o tema em questão<sup>(27)</sup>.

É possível que a busca não tenha sido suficientemente abrangente, determinando que alguma pesquisa relevante para a presente revisão não tenha sido concluída. Há uma tendência a serem publicados estudos favoráveis e, portanto podem existir estudos desfavoráveis ao transplante pulmonar na silicose terminal e que não estejam publicados, o que não afeta os resultados encontrados<sup>(28)</sup>. Pesquisamos apenas estudos publicados em português, inglês, espanhol, não se podendo afastar a possibilidade de viés de linguagem, entretanto esta revisão abrange satisfatoriamente o assunto.

Concluimos que, embora ensaios randomizados sejam necessários para a avaliação precisa da eficácia dos transplantes pulmonares na silicose em estágio terminal, por ser esta uma indicação rara, a compilação de série de casos, especialmente quando realizados em centros de referências, podem nortear o melhor entendimento desta terapêutica como arma eficaz nesta situação específica.

## Referências

1. Terra Filho M, Santos Ude P. [Silicosis]. J Bras Pneumol. 2006; 32 Supl 2:S41-7.
2. Margolis J, Margolis LS. Letter: Silicosis--can the course of the disease be modified? Chest. 1974 ;66(1):107.

3. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, Conte JV, Corris P, Egan JJ, et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update--a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2006; 25(7):745-55.
4. Weill D, Benden C, Corris PA, Dark JH, Davis RD, Keshavjee S, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014--an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2015; 34(1):1-15.
5. Charman SC, Sharples LD, McNeil KD, Wallwork J. Assessment of survival benefit after lung transplantation by patient diagnosis. *J Heart Lung Transplant*. 2002; 21(2):226-32.
6. Geertsma A, Ten Vergert EM, Bonsel GJ, de Boer WJ, van der Bij W. Does lung transplantation prolong life? A comparison of survival with and without transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 1998; 17(5):511-6.
7. Davis SQ, Garrity ER, Jr. Organ allocation in lung transplant. *Chest*. 2007; 132(5):1646-51.
8. Baldi BG, Pereira CA, Rubin AS, Santana AN, Costa AN, Carvalho CR, et al. Highlights of the Brazilian Thoracic Association guidelines for interstitial lung diseases. *J Bras Pneumol*. 2012; 38(3):282-91.
9. Stewart S, McNeil K, Nashef SA, Wells FC, Higenbottam TW, Wallwork J. Audit of referral and explant diagnoses in lung transplantation: a pathologic study of lungs removed for parenchymal disease. *J Heart Lung Transplant*. 1995; 14(6 Pt 1):1173-86.
10. de Perrot M, Chaparro C, McRae K, Waddell TK, Hadjiliadis D, Singer LG, et al. Twenty-year experience of lung transplantation at a single center: Influence of recipient diagnosis on long-term survival. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;127(5):1493-501.
11. Burton CM, Milman N, Carlsen J, Arendrup H, Eliassen K, Andersen CB, et al. The Copenhagen National Lung Transplant Group: survival after single lung, double lung, and heart-lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2005; 24(11):1834-43.
12. Mao W, Chen J, Zheng M, Wu B, Zhu Y. Initial experience of lung transplantation at a single center in China. *Transplant Proc*. 2013; 45(1):349-55.
13. Da Silva JP, Vila JH, Cascudo MM, Baumgratz JF, Gauze Filho T, Deininger MO, et al. [Heart-lung transplantation. Initial clinical experience]. *Arq Bras Cardiol*. 1991; 57(2):103-8.
14. Carriquiry G, Couraud L, Grupo de Transplante Pulmonar Y Cardiopulmonar de Bordeaux. Transplante de pulmón: experiencia del Hospital Xavier Arnoz. *Rev Med Urug*. 1991; 7(2):108-14.
15. de la Torre M, Pena E, Calvin M, Miguelez C, Gonzalez D, Fernandez R, et al. Basiliximab in lung transplantation: preliminary experience. *Transplant Proc*. 2005; 37(3):1534-6.
16. Parada CMT, Aliste CV, Gil DR, Rodriguez DP, Fica DM, Herzog OC, et al. Silicosis y trasplante pulmonar. *Revista chilena de enfermedades respiratorias*. 2007; 23:99-105.
17. Gonzalez-Fernandez C, Gonzalez Castro A, Diaz-Reganon G. [Fatal donor-acquired fat embolism syndrome leading to multiple organ failure in a lung transplant recipient]. *Arch Bronconeumol*. 2009; 45(9):469-70.
18. Chida M, Fukuda H, Araki O, Tamura M, Umezu H, Miyoshi S. Lung transplantation for aspiration-induced silicosis of the lung. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2010; 58(3):141-3.
19. Wei D, Gao F, Chen JY, Zheng MF, Ye SG, Liu F, et al. First successful double lung transplantation from brain death donor in China. *Transplantation*. 2011; 92(3):e12-3.
20. Singer JP, Chen H, Phelan T, Kukreja J, Golden JA, Blanc PD. Survival following lung transplantation for silicosis and other occupational lung diseases. *Occup Med (Lond)*. 2012 ;62(2):134-7.

21. Kramer MR, Blanc PD, Fireman E, Amital A, Guber A, Rhahman NA, et al. Artificial stone silicosis [corrected]: disease resurgence among artificial stone workers. *Chest*. 2012; 142(2):419-24.
22. Redondo MT, Vaz M, Damas C. End-stage silicosis and lung transplantation: A way forward. *Rev Port Pneumol*. 2014; 20(6):341.
23. Mao WJ, Chen JY, Zheng MF, Ye SG, Liu F, He YJ, et al. Lung transplantation for end-stage silicosis. *J Occup Environ Med*. 2011; 53(8):845-9.
24. Arakawa H, Johkoh T, Honma K, Saito Y, Fukushima Y, Shida H, et al. Chronic interstitial pneumonia in silicosis and mix-dust pneumoconiosis: its prevalence and comparison of CT findings with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2007; 131(6):1870-6.
25. Kuman NK, Cokpinar S. Mediastinal evaluation of Silicosis according to Lung Transplantation. *J Surg Transplant Sci*. 2015; 3(1). pii:1010.
26. Machuca TN, Collaud S, Mercier O, Cheung M, Cunningham V, Kim SJ, et al. Outcomes of intraoperative extracorporeal membrane oxygenation versus cardiopulmonary bypass for lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015; 149(4):1152-7.
27. Schulz KF, Grimes DA. Generation of allocation sequences in randomised trials: chance, not choice. *The Lancet*. 2002 ;359(9305):515-9.
28. Mathews MF, Smith RM, Sutton AJ, Hudson R. The ocular impression: A review of the literature and presentation of an alternate technique. *J Prosthodont*. 2000; 9(4):210-6.

## Apêndice 2. Artigo original

# Perfil epidemiológico dos pacientes com silicose avançada atendidos em um serviço referência em transplante pulmonar no Brasil

Sidney Filho LA<sup>1</sup>, Watte G<sup>2</sup>, Perim FA<sup>3</sup>, Sanchez LB<sup>4</sup>, Schio SM<sup>5</sup>, Camargo SM<sup>6</sup>, TN Machuca<sup>7</sup>, Hochhegger B<sup>8</sup>, Felicetti JC<sup>6</sup>, Camargo JJP<sup>9</sup>, Moreira JS<sup>10</sup>.

1. Doutor pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas da UFRGS. Research Fellow in Heart and Lung Transplantation na Universidade de Miami – EUA. Cirurgião de transplante de pulmão pela Santa Casa de Porto Alegre. Cirurgião Torácico.
2. Doutorando do Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas da UFRGS. Research Fellow in Radiology na Universidade de Liverpool – Inglaterra. Fisioterapeuta do Pavilhão Pereira Filho – Porto Alegre.
3. Doutorando do Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas da UFRGS. Cirurgiã Torácica do Grupo de Transplante de Pulmão da Santa Casa de Porto Alegre.
4. Doutora em Ciências Pneumológicas pela UFRGS. Pneumologista do Grupo de Transplante de Pulmão da Santa Casa de Porto Alegre.
5. Cardiologista. Coordenador clínico do Grupo de Transplante de Pulmão da Santa Casa de Porto Alegre.
6. Doutor em Ciências Pneumológicas pela UFRGS. Cirurgião Torácico do Grupo de Transplante de Pulmão da Santa Casa de Porto Alegre.
7. Pós-doutor pela Universidade de Toronto – Canadá. Doutor pela UFRGS. Cirurgião coordenador do Grupo de Transplante de Pulmão da Universidade de Gainesville – Florida, EUA.
8. Pós-doutor em radiologia pela UFRJ. Doutor em Ciências Pneumológicas pela UFRGS. Professor do PPG – Ciências Pneumológicas UFRGS. Radiologista da Santa Casa de Porto Alegre.
9. Doutor em Ciências Pneumológicas pela UFRGS. Cirurgião Torácico chefe e coordenador do Grupo de Transplante de Pulmão da Santa Casa de Porto Alegre.
10. Doutor em Ciências Pneumológicas pela UFRGS. Professor do PPG – Ciências Pneumológicas UFRGS. Pneumologista da Santa Casa de Porto Alegre.

## Resumo:

**Introdução:** A silicose é a pneumoconiose mais prevalente e pode desenvolver uma forma grave de pneumopatia fibrosante levando a insuficiência respiratória crônica onde, apenas o transplante pulmonar é a terapia capaz de re-estabelecer a qualidade de vida e assim prolongar a sobrevivência destes indivíduos. **Objetivo:** Avaliar o perfil clínico-epidemiológico dos pacientes listados para transplante pulmonar por silicose no período de 25 anos na Santa Casa de Porto Alegre. **Métodos:** Estudo transversal com 26 pacientes listados para transplante pulmonar por silicose com avaliação da função pulmonar através da espirometria; do teste de caminhada de 6 minutos; do teste de difusão de monóxido de carbono; das medidas de pressões da artéria pulmonar. Também foram

avaliados quanto a ocupação que exerciam, ao estado de origem, a história de tabagismo e de tuberculose prévia. Os grupos foram comparados através dos testes *t* de *Student* ou *Mann-Whitney* e as correlações através do coeficiente de Spearman. **Resultados:** Todos os pacientes eram masculinos com idade de 45,4 $\pm$  11 anos. O extrativismo mineral com exploração de pedreiras, extração de pedras semi-preciosas, mármore e granito foram responsáveis por 44,0%, todavia isoladamente o jateamento de areia foi a causa em 28,0%. Foram listados pacientes de todas as regiões do Brasil exceto da região Norte e apenas 34,6% tinham história de tuberculose. Os parâmetros espirométricos sugestivos de restrição, foi observado em 65,4 % dos casos com VEF<sub>1</sub>/CVF 76,5  $\pm$  29,7, sendo que 82,35% destes tinham CVF  $\leq$  40% do previsto (CVF de 27,07  $\pm$  16%), considerados como restrição grave. Os pacientes que faleceram em lista apresentaram pior função pulmonar e eram mais emagrecidos. **Conclusão:** Várias são as profissões que desenvolvem silicose e podem levar à necessidade de transplante pulmonar. Embora não existam critérios que definam claramente a indicação ao transplante por silicose, alguns exames podem estimar a gravidade da doença e nos casos avançados, o transplante de pulmão é uma alternativa que proporciona boa sobrevida.

Palavras chaves: transplante, pulmão, silicose, pneumoconiose

## **Abstract:**

**Background:** Silicosis is the most prevalent pneumoconiosis and can develop a severe form of lung fibrosis, leading to chronic respiratory failure. Lung transplantation is the unique therapy able to re-establish the quality of life and survival of these individuals. **Objective:** To evaluate clinical-epidemiological profile of patients listed to lung transplantation due pneumoconiosis in 25 years at Santa Casa of Porto Alegre. **Methods:** Transversal study of 26 patients listed by the values of spirometry, six minute walking test, carbon monoxide diffusion test, and pulmonary arterial pressure. The patients were evaluated due occupation, province/state origin, smoke and previous tuberculosis history. The groups were compared by *t Student* test or *Mann-Whitney* and correlations by Spearman coefficient. **Results:** All patients were male aged of 45.4 $\pm$  11 years. Mining, quarry, and others related to mineral extraction were present in 44,0%, but sandblasting only, in 28,0%. All Brazilian regions except one (North) had listed patients. Only 36,0% had previous tuberculosis history. Restriction pattern in spirometry were observed in 65.4% with FEV<sub>1</sub>/FVC 76.5  $\pm$  29.7, where in 82.35% of those, FVC  $\leq$  40% was found (FVC 27.07  $\pm$  16%) denoting severe restriction. Those that had died in the waiting list had worst lung function, and also were more emaciated. **Conclusion:** Many occupations develop silicosis, and may lead to the necessity of lung

transplantation. Although there is no defining criteria for lung transplantation due silicosis, some exams may estimate the severity of the disease, and in severe cases the procedure is an alternative to provide good survival.

Key words: lung, transplantation, silicosis, pneumoconiosis



## Introdução

As doenças respiratórias ocupacionais constituem um grave problema de saúde pública na realidade brasileira. Acometem uma população jovem e economicamente ativa, incapacitando-a e onerando não apenas toda cadeia produtiva, mas também o sistema previdenciário<sup>(1, 2)</sup>.

Apesar de fazerem parte do grupo de doenças de notificação compulsória, as pneumoconioses ainda são subdiagnosticadas e subnotificadas em nosso país<sup>(3-5)</sup>.

A silicose é a pneumoconiose mais prevalente, considerada a principal causa de invalidez entre as doenças respiratórias ocupacionais. Poeiras inorgânicas de outra natureza também podem se depositar nos pulmões, levando a outras formas de pneumoconiose, como asbestose, siderose, beriliose e a pneumoconiose dos trabalhadores de carvão<sup>(6-9)</sup>.

Os portadores de pneumoconiose, particularmente aqueles com silicose, podem desenvolver uma forma grave de pneumopatia fibrosante, que independentemente da cessação à exposição, continua a progredir, visto que não há tratamento clínico eficaz<sup>(10-12)</sup>. Isso leva a um quadro de insuficiência respiratória crônica ameaçadora da vida e, nestes casos, o transplante pulmonar é a única terapia capaz de re-estabelecer a qualidade de vida e assim prolongar a sobrevida destes indivíduos<sup>(13-15)</sup>.

O presente estudo tem por objetivo descrever o perfil epidemiológico e funcional dos indivíduos avaliados para transplante pulmonar por silicose avançada atendidos em um serviço de referência em transplante de pulmão no Brasil.

## Material e Métodos

Foi desenvolvido um estudo descritivo de coorte retrospectivo, através da coleta de dados de arquivos médicos de pacientes atendidos no ambulatório de transplante pulmonar da Santa Casa de Porto Alegre entre Janeiro de 1989 a Julho de 2015.

Os pacientes incluídos em lista foram aqueles com diagnóstico de silicose avançada definida a partir da história de exposição ocupacional à poeira e a comprovação radiológica de acordo com as recomendações da Organização Internacional do Trabalho (OIT). A avaliação da função pulmonar foi determinada com base nos achados da espirometria, da capacidade funcional (teste de caminhada de seis minutos (TC6M)), difusão de monóxido de carbono (DLCO) e hipertensão arterial pulmonar.

Foram considerados casos avançados de silicose aqueles com doença complicada vista nos exames de imagem (radiografia de tórax e/ou tomografia), associados à espirometria sugestiva de distúrbio obstrutivo muito grave ( $VEF_1 \leq 20\%$ ) ou de distúrbio restritivo muito grave ( $CVF \leq 40\%$ ),

e/ou saturação abaixo de 88% no TC6M, e/ou pressão média da artéria pulmonar (PAPm) acima de 55 mmHg, e/ou difusão do monóxido de carbono  $\leq$  40%.

Foram coletadas as seguintes variáveis sócio-demográficas: idade, gênero, escolaridade, estado civil, raça, renda familiar, aposentadoria por invalidez e o estado de origem. Também foram coletadas variáveis clínicas como sintomas, história de tabagismo, infecção prévia por tuberculose e tempo de espera em lista.

A história ocupacional foi coletada a partir das anotações referentes à atividade profissional exercida e o período de exposição nesta atividade (expressa em anos). A história de infecção prévia por tuberculose (TBC) foi definida como relato positivo na anamnese e a determinação de contato prévio com o bacilo da tuberculose foi estimada a partir dos valores obtidos pela intradermoreação de Mantoux (PPD-Rt23 UT). Foram coletados dados referentes ao tratamento ou profilaxia para TBC.

As espirometrias analisadas estavam de acordo com a II Diretriz de Espirometria da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) e os valores dos testes de cada indivíduo comparados com aqueles definidos para a população brasileira para os indivíduos masculinos acima de 25 anos de acordo com idade, gênero e altura.

As análises imaginológicas foram feitas através das radiografias ou tomografias de tórax interpretadas de acordo as Diretrizes da OIT de 1980, por três profissionais (pneumologista, cirurgião torácico, radiologista) independentes e experientes em leituras de exames de imagem. Casos confirmados da doença foram considerados aqueles com exposição clínica comprovada e mediana de profusão de opacidades igual ou superior a 1/0.

O tempo de espera foi considerado como o período entre a data de ingresso em lista até o transplante, o óbito ou o dia 31/07/2015 para aqueles vivos em lista.

O projeto teve aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisas com Seres Humanos da Santa Casa de Porto Alegre e os autores declaram não haver qualquer conflito de interesse.

A análise estatística foi realizada através do Pacote estatístico SPSS portátil versão 18.0 (SPSS portable 18.0, SPSS Inc., Chicago, IL). As variáveis categóricas foram expressas em valores absolutos e freqüências. As variáveis contínuas estão apresentadas como médias e desvio padrão ou medianas e percentis. A comparação entre os grupos foi realizada através dos testes *t* de

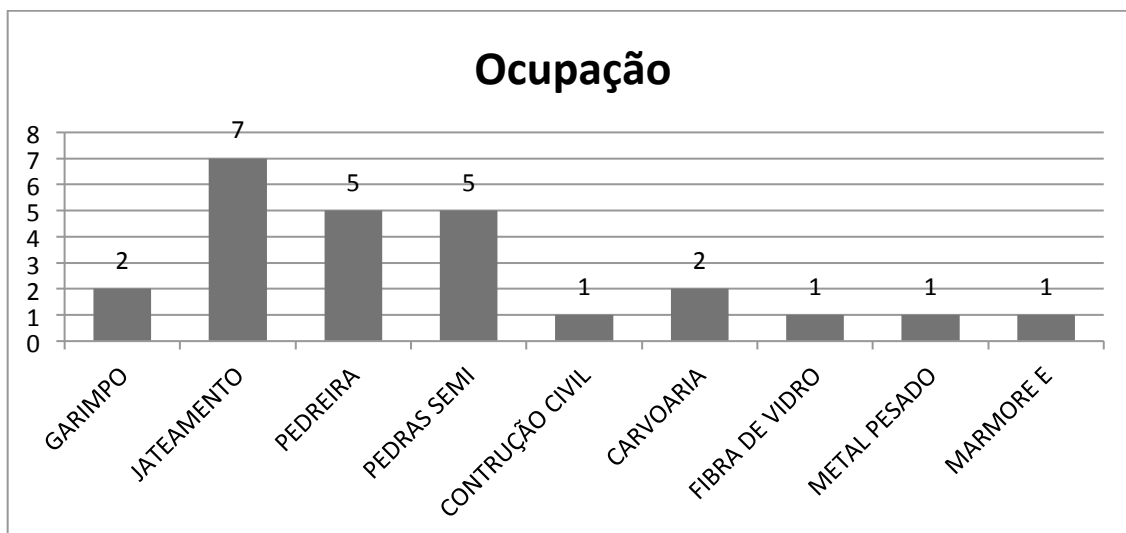
*Student* ou *Mann-Whitney* de acordo com a distribuição. A análise de sobrevida foi realizada através do método de Kaplan-Meier e as diferenças de sobrevida avaliadas através de log-rank. Intervalo de confiança de 95% e a significância estatística foi considerada quando encontrado um  $p < 0,05$ .

## Resultados

Durante o período entre Janeiro de 1989 a Julho de 2015 foram transplantados 456 paciente no programa de transplante de pulmão da Santa Casa de Porto Alegre – RS, sendo que 16 (3,51%) destes, por silicose pulmonar em estágio terminal. Todos os pacientes apresentavam os sintomas típicos desta afecção, como dispnéia (75,0%) ou tosse seca, associada à falta de ar (25,0%). Em 72,0% destes, havia história do uso de oxigenoterapia domiciliar prolongada. Todos eram homens de meia idade, 69,0% brancos, 92,0% casados, e com exposição crônica à sílica confirmada através do inquérito epidemiológico e, no momento da listagem para transplante, todos estavam aposentados por invalidez, fazendo uso do sistema previdenciário.

Foram incluídos no estudo 26 pacientes com silicose avançada, todos do sexo masculino com idades de  $45,4 \pm 11$  anos. Eram tabagistas 12 (46,2%) dos pacientes listados e com exposição de 4,0 (0 – 60) ano.maço. O período de abstinência foi de 6,5 (2 – 30) anos. Nove dos 26 pacientes listados (34,62%) apresentavam história de tratamento para TBC e um havia sido tratado com esquema alternativo para outra micobacteriose que não tuberculose (MNT). A leitura do PPD foi realizada em 14 dos 26 pacientes listados, sendo que somente um teve leitura  $>10$  mm (forte reator). A profilaxia com isoniazida durante o período em lista foi instituída em apenas um paciente, mesmo com PPD não reator. Entre os pacientes transplantados, apenas dois (12,5%) receberam profilaxia de tuberculose no período pós-operatório e quatro (25,0%) desenvolveram tuberculose ativa no período pós-operatório e foram tratados com Esquema I preconizado à época.

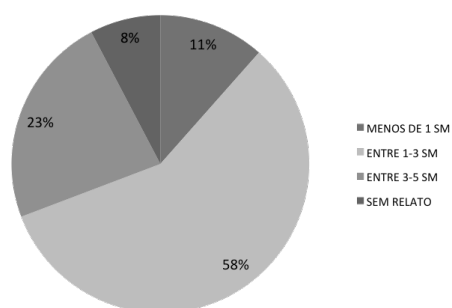
Todos exerceram atividades comprovadamente relacionadas ao desenvolvimento de silicose com tempo de exposição de  $149 \pm 114,7$  meses e como esperado, o extrativismo mineral com exploração de pedreiras, de extração de pedras semi-preciosas e de mármore e granito foi a principal atividade (44,0%), e apesar de ser atividade banida e proibida no Brasil, o “jateamento de areia” foi responsável por 28,0% (gráfico 1).



**Gráfico 1.** Tipo de ocupação exercida pelos pacientes listados para transplante pulmonar por silicose

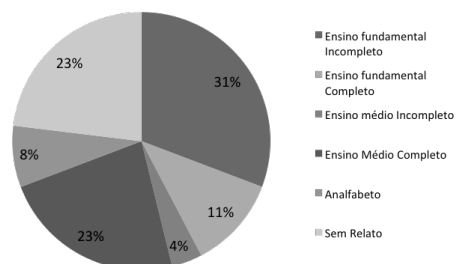
Historicamente estas atividades são exercidas por pessoas com baixa escolaridade, denotando baixo rendimento mensal como pode ser visto nos gráficos 2 e 3.

**Renda mensal em Salários mínimos**



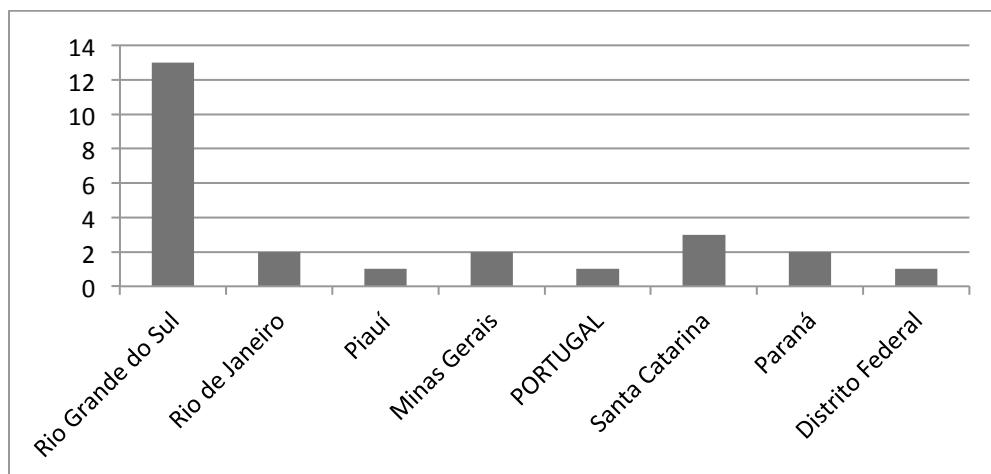
**Gráfico 2.** Renda mensal em salários mínimos (SM) para transplante pulmonar por silicose

**Escolaridade**



**Gráfico 3.** Escolaridade dos pacientes em lista para transplante pulmonar por silicose

É importante ainda observar-se a origem destes pacientes, uma vez que nosso centro tornou-se referência na realização deste procedimento no Brasil, recebendo pacientes das regiões Sul, Sudeste, Nordeste e Centro-Oeste (Gráfico 4).



**Gráfico 4.** Estado de origem dos pacientes listados para transplante pulmonar por silicose

O paciente de Portugal era naturalizado brasileiro

Todos os pacientes foram avaliados quanto à função pulmonar para ingresso em lista e, os parâmetros espirométricos de capacidade vital forçada (CVF), o volume expiratório forçado no 1º segundo (VEF<sub>1</sub>) e a relação entre eles (VEF<sub>1</sub>/CVF) foram utilizados para caracterizar o distúrbio ventilatório e o grau de comprometimento. Os pacientes foram classificados como portadores de distúrbio restritivo, obstrutivo ou misto, de acordo com a tabela 1<sup>(16-19)</sup>.

**Tabela 1.** Critérios para a categorização dos resultados de espirometria

Cat. função pulmonar*	VEF <sub>1</sub> /CVF	VEF <sub>1</sub> % do predito	CVF% do predito
Normal	≥ 70	≥ 70	≥ 70
Restritivo	≥ 70	< 70	-
Obstrutivo	< 70	-	< 70
Misto	< 70	< 70	< 70

\*Cat. função pulmonar, categorização da função pulmonar; VEF<sub>1</sub>, volume forçado expiratório no 1º segundo; CVF, capacidade vital forçada

A avaliação espirométrica pré-operatória dos pacientes evidenciou padrão sugestivo de distúrbio restritivo em 65,4% dos casos, com VEF<sub>1</sub>/CVF 76,5 ± 29,7, sendo que 82,35% destes tinham CVF ≤ 40% do previsto (CVF 27,07 ± 16%), considerados como restrição grave. Os pacientes em lista apresentaram uma acentuada redução na DLCO (39 ± 6,2%) e uma distância percorrida no TC6M muito curta, 267±104,5 metros com dessaturação de 10,7± 5,4%, confirmando a gravidade funcional da amostra. Os demais pacientes (34,6%) foram classificados como padrão misto com VEF<sub>1</sub> 30,2± 17% do previsto.

As pressões da artéria pulmonar foram aferidas em todos os pacientes sendo que apenas um paciente não foi confirmado o diagnóstico de hipertensão pulmonar. A Pressão sistólica de artéria pulmonar média (PsAP) foi de PsAP 54,7± 24,3.

As características clínicas pré-operatórias foram comparadas entre pacientes transplantados e não transplantados e estão demonstradas na tabela 2. A dispnéia máxima, medida ao final do teste de caminhada pela escala de Borg foi  $6 \pm 2$  com saturação basal no início do teste de  $94,2\% \pm 4,8\%$  e final  $83,4\% \pm 6,9\%$  (variação de  $10,7 \pm 5,4$ ).

**Tabela 2.** Características clínicas dos pacientes avaliados para transplante pulmonar por silicose

Característica	Total n= 26	Não-LTX n= 10	LTXn =16	P Valor
Idade, anos	45,4 ± 11	42 ± 12,7	44,7 ± 10,1	0,586
Altura, m	1,68 ± 0,06	1,65 ± 0,04	1,66 ± 0,07	0,060
Peso, Kg	60,4 ± 11,6	51,5 ± 4,96	64,65 ± 12,78	0,041
Tempo de exposição à sílica, meses	149 ± 114,7	135 ± 123,8	149 ± 111	0,586
Carga tabágica, ano.maço	4 (4 – 60)	0 (0 – 60)	12 (1 – 24)	0,229
VEF <sub>1</sub> (L)	1,04 ± 0,51	0,80 ± 0,16	1,20 ± 0,50	0,036
VEF <sub>1</sub> % predito	30,0 ± 17	21,03 ± 4,49	35,6 ± 17,9	0,001
CVF (L)	1,56 ± 0,62	1,26 ± 0,40	1,74 ± 0,56	0,009
CVF % predito	37 ± 16	27,32 ± 8,97	42,29 ± 14,72	0,002
VEF <sub>1</sub> /CVF	76,5 ± 29,7	81,17 ± 25,91	73,59 ± 27	0,737
DLCO, %	36 ± 17	35,4 ± 14,25	35,8 ± 16,4	0,417
sPAP, mmHg	54,7 ± 24,3	60,7 ± 25,10	50,87 ± 20,35	0,310
Uso de O <sub>2</sub> , L/min	2,07 ± 1,6	2,15 ± 2,06	2,03 ± 1,22	0,737
TC6M (distância), m	267,4 ± 104,5	223,3 ± 118,6	295,0 ± 87,54	0,151
TC6M (variação SpO <sub>2</sub> %)	10,7 ± 5,4	9,7 ± 6,1	11,4 ± 5,0	0,771

Dados apresentados como médias ± desvio padrão ou pelo número(%).

Não-LTX = não transplantados; LTX = transplantados

DLCO = capacidade pulmonar de difusão do monóxido de carbono; sPAP = Pressão sistólica da artéria pulmonar; TC6M teste de caminhada de 6 minutos; VEF<sub>1</sub>, volume expiratório forçado no 1º segundo; CVF, capacidade vital forçada; SpO<sub>2</sub> saturação periférica do oxigênio.

## Discussão

Estima-se que no Brasil 5,6% da força de trabalho formal esteja exposta à sílica e, apesar de um intenso esforço na elaboração de leis e programas de governo que regulamentem as atividades extrativistas, ainda existe um grande contingente de trabalhadores que desenvolvem silicose pulmonar, e variados graus de comprometimento da função pulmonar, especialmente na construção civil (64,9%), extração mineral (59,0%) e na indústria de mineral não metálico (55,0%), e como observado neste estudo, principalmente no extrativismo de pedras semi-preciosas e exploração de mármore e granito, correspondendo a 44,0% dos casos<sup>(9)</sup>.

Estas profissões são tradicionalmente exercidas por homens que, em nossa mostra apresentaram baixo nível de escolaridade (42,0% cursaram no máximo ensino básico - 1º grau), diferente do que foi observado por Kyle e colaboradores onde apenas 7,1% haviam cursado o equivalente ao ensino básico, e 53,6% haviam completado o ensino médio, além de 28,6% terem o nível técnico ou de graduação. A baixa escolaridade está atrelada a baixa renda, e a limitação da força laboral, fazendo com que busquem medidas previdenciárias de aposentadoria por invalidez

precocemente, por serem os provedores familiares, uma vez que a alteração desta estrutura traz impacto imediato na organização de toda a família.

Assim, o transplante pode ser a esperança não só de sobrevida ou melhora da capacidade funcional, mas também a possibilidade de retorno como força produtiva e sustento familiar<sup>(12, 20)</sup>.

A maioria dos pacientes avaliados eram do Rio Grande do Sul, pólo importante na extração de minerais, todavia acreditamos que isto não seja a principal razão, uma vez que estados como Minas Gerais e Mato Grosso também são extrativistas importantes, mas a “popularização” do transplante de pulmão no Rio Grande de Sul, parece facilitar o pensamento comum para que pacientes nestas situações sejam referenciados<sup>(21-23)</sup>.

Associado ao comprometimento econômico-social que a doença provoca, está a maior incidência de doenças infecciosas, principalmente por tuberculose, que nesta série esteve presente em 34,6% dos casos. Portanto, a realização do PPD deve ser sistematicamente solicitada para todos os portadores de silicose, principalmente aqueles que serão listados para transplante pulmonar<sup>(24)</sup>. A pesquisa de infecção ativa e de pacientes com PPD forte reator deve ser ostensiva e o tratamento ou profilaxia prontamente estabelecido.

Ainda que o objetivo principal seja proporcionar um incremento na sobrevida média, o transplante permite também uma melhora na capacidade funcional, e assim na realização das atividades básicas de vida diária, com impacto direto sobre a qualidade de vida. Em 2004 Gamble e colaboradores fizeram uma importante revisão sistemática da literatura sobre silicose e função pulmonar e a relação da deterioração com os achados radiológicos. Excluíram desta análise fatores de confundimento como enfisema, tabagismo e exposição apenas à poeira. Encontraram grande variabilidade de resultados, porém puderam observar um tendência de declínio tanto na CVF quanto no VEF<sub>1</sub> quanto maior a categoria radiológica<sup>(25, 26)</sup>.

Por outro lado Rosenman e colaboradores estudaram os dados de 526 pacientes com silicose e encontraram VEF<sub>1</sub>/CVF de  $67,2 \pm 16,6$  caracterizando um padrão obstrutivo. Diferente do que foi constatado em nosso estudo, onde VEF<sub>1</sub>/CVF encontrado foi de  $76,5 \pm 29,7$ . Quando estes autores estratificaram sua amostra entre fumantes e não fumantes, constataram que o padrão obstrutivo esteve relacionado ao tabagismo sendo que o padrão restritivo foi observado nos que nunca fumaram<sup>(19)</sup>.

Para Leung e colaboradores a 55,6% das espirometrias de 1.576 silicóticos não apresentavam distúrbio algum. Já em 28,5% os resultados foram compatíveis com doença obstrutiva e apenas 7,6% sugestivo de padrão restritivo. Relatam haver correlação entre os índices radiológicos (profusão nodular, tamanho do nódulo e fibrose pulmonar maciça) com os parâmetros espirométricos (quanto maior a categoria radiológica, pior o resultado da espirometria).

Já na série de 25 pacientes avaliados para transplante pulmonar por silicose, Kramer e colaboradores, 15 pacientes não transplantados apresentavam  $VEF_1/CVF$   $88 \pm 7$ ;  $CVF$   $53 \pm 17$ ;  $VEF_1$   $47 \pm 23$ ;  $DLCO$   $63 \pm 3$ , e os 10 pacientes transplantados apresentavam  $VEF_1/CVF$   $84 \pm 4$ ;  $CVF$   $38 \pm 15$ ;  $VEF_1$   $19 \pm 9$ ;  $DLCO$   $46 \pm 12$ .

Assim como estes autores, em nossa análise foram incluídos pacientes mais graves, considerados portadores de doença pulmonar em estágio terminal e incluídos como candidatos ao transplante. Observamos que 65,4% apresentavam padrão sugestivo de distúrbio restritivo (com  $VEF_1/CV \geq 70$ ) de forma acentuada ( $CVF \leq 40$ )  $CVF$   $37 \pm 16\%$ ;  $DLCO$   $36 \pm 17$ ;  $VEF_1$   $30,0 \pm 17$  do previsto.

Ao separarmos os grupos entre não transplantados e transplantados, pudemos constatar que houve predomínio do padrão sugestivo de restrição nos dois grupos, entretanto o grupo não transplantado era funcionalmente pior, com um padrão mais acentuado  $CVF(\%)$   $27,32 \pm 8,97$  x  $42,29 \pm 14,72$  ( $p= 0,002$ );  $VEF_1(\%)$   $21,03 \pm 4,49$  x  $35,6 \pm 17,9$  ( $p= 0,001$ ) e mais emagrecidos  $51,5 \pm 4,96$  x  $64,65 \pm 12,78$  Kg ( $p= 0,041$ ), e talvez por isso, não venceram o tempo de espera em lista.<sup>(27)</sup>

Outro parâmetro amplamente utilizado na avaliação pré-operatória do transplante pulmonar é o teste de caminhada de 6 minutos (TC6M), sendo útil na previsão do desfecho pós-cirúrgico, onde aqueles que caminham menos de 315 metros têm pior desfecho. Em nossa série, os pacientes percorriam  $267,4 \pm 104,5$  metros antes da cirurgia, com dessaturação de  $10,7 \pm 5,4\%$ , e, após o transplante, caminharam  $502,63 \pm 78,9$  metros com dessaturação de  $0 \pm 3\%$  logo no 1º exame após a alta, e com tendência a melhora progressiva nos testes seguintes. Este fato é extremamente importante, inclusive para a preparação para a cirurgia, uma vez que a cada incremento de 1 metro na distância, espera-se impacto positivo com redução da mortalidade. É importante salientar que no nosso grupo não houve dessaturação significativa no TC6M depois de implantado o pulmão, demonstrando recuperação da capacidade de troca e oxigenação<sup>(28)</sup>.



Aqueles com função pulmonar mais comprometida, com níveis de CVF menores de 60% ou VEF<sub>1</sub> menores de 20% são considerados de maior risco, com provável óbito em 18 meses e devem ser avaliados quanto à possibilidade de transplante pulmonar, preferencialmente em centros com experiência no transplante por silicose. Em nosso serviço a sobrevida nestes casos foi de 69,0% no 1º ano, 44,0% até o 3º ano e de 25,0% em 5 anos. O transplante pode ser a esperança não só de sobrevida ou melhora da capacidade funcional, mas sim a possibilidade de retorno como força produtiva e sustento familiar<sup>(29)</sup>.

As limitações deste estudo estão relacionadas à perda de alguns dados de prontuário inerentes aos estudos retrospectivos. Apesar do número aparentemente reduzido da amostra deste estudo os transplantes pulmonares por silicose são raros e as publicações restringem-se a relatos de poucos casos.

Concluimos que a maioria dos trabalhadores listados para transplante por silicose em nosso serviço trabalhava com jateamento de areia (28,0%), atividade proibida no Brasil em 2004, ou com lapidação de pedras preciosas/semipreciosas (44,0%). São trabalhadores de baixa renda e de baixa escolaridade que se aposentam por invalidez gerada pelo trabalho, muitos são ex-tabagistas e alguns haviam sido tratados para tuberculose. Aqueles que são oriundos de outros estados contam com auxílio para tratamento fora do domicílio para se manterem durante o período do deslocamento. Embora não existam critérios bem definidos para se indicar transplante de pulmão na silicose, a espirometria, o teste de caminhada de seis minutos e a medida da pressão média da artéria pulmonar são alguns dos exames pré-operatórios utilizados na avaliação destes pacientes quanto à indicação de transplante e estimam o grau de gravidade da doença. Nos casos avançados, o transplante de pulmão é uma alternativa que proporciona sobrevida aceitável nos casos de silicose avançada.

## Referências

1. Castro HAG, K.; Vicentin, G. . Estudo das internações hospitalares por pneumoconioses no Brasil, 1984-2003. *Rev Bras Epidemiol.* 2005; 8(2):150-60.
2. Dias ECA, A.A.; Guerra, C.B.; Paris, H.A.C. Processo de trabalho e saúde dos trabalhadores na produção artesanal de carvão em Minas Gerais, Brasil. *Cad Saude Publica.* 2002; 18(1):269-77.
3. Lido AV, Kitamura S, Oliveira JI, Lucca SR, Azevedo VA, Bagatin E. [Occupational exposure and occurrence of pneumoconioses in Campinas, Brazil, 1978-2003]. *J Bras Pneumol.* 2008; 34(6):367-72.
4. Baldi BG, Pereira CA, Rubin AS, Santana AN, Costa AN, Carvalho CR, et al. Highlights of the Brazilian Thoracic Association guidelines for interstitial lung diseases. *J Bras Pneumol.* 2012; 38(3):282-91.
5. Bedrikow B, Algranti E, Buschinelli JT, Morrone LC. Occupational health in Brazil. *Int Arch Occup Environ Health.* 1997; 70(4):215-21.
6. Mendes R. [Epidemiologic study of pulmonary silicosis in the southeast region of Brazil, based on a survey of patients hospitalized in tuberculosis hospitals]. *Rev Saude Publica.* 1979; 13(1):7-19.
7. Terra Filho M, Santos Ude P. [Silicosis]. *J Bras Pneumol.* 2006; 32 Suppl 2:S41-7.

8. De Capitani EM. Silicosis (still) among us. *J Bras Pneumol*. 2006; 32(6):xxxiii-xxxv.
9. Ribeiro FSN, Camargo EAd, Algranti E, Wünsch Filho V. Exposição ocupacional à sílica no Brasil no ano de 2001. *Revista Brasileira de Epidemiologia*. 2008; 11(1):89-96.
10. Santos C, Norte A, Fradinho F, Catarino A, Ferreira AJ, Loureiro M, et al. Silicosis - brief review and experience of a pulmonology ward. *Rev Port Pneumol*. 2010; 16(1):99-115.
11. Algranti E, Handar AM, Dumortier P, Mendonca EM, Rodrigues GL, Santos AM, et al. Pneumoconiosis after sericite inhalation. *Occup Environ Med*. 2005; 62(3):e2.
12. 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. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015; 64(5):117-20.
13. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, Conte JV, Corris P, Egan JJ, et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update--a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2006; 25(7):745-55.
14. Merlo CA, Orens JB. Candidate selection, overall results, and choosing the right operation. *Semin Respir Crit Care Med*. 2010; 31(2):99-107.
15. Weill D, Benden C, Corris PA, Dark JH, Davis RD, Keshavjee S, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014--an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2015; 34(1):1-15.
16. Knudson RJ, Lebowitz MD, Holberg CJ, Burrows B. Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging. *Am Rev Respir Dis*. 1983; 127(6):725-34.
17. Leung CC, Yew WW, Law WS, Wong MY, Tam CM, Leung SK, et al. Choice of spirometric reference values for compensation assessment. *Respirology*. 2009; 14(6):865-72.
18. Standardization of Spirometry, 1994 Update. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995; 152(3):1107-36.
19. Rosenman KD, Reilly MJ, Gardiner J. Results of spirometry among individuals in a silicosis registry. *J Occup Environ Med*. 2010; 52(12):1173-8.
20. Enfield KB, Floyd S, Barker B, Weder M, Kozower BD, Jones DR, et al. Survival after lung transplant for coal workers' pneumoconiosis. *J Heart Lung Transplant*. 2012; 31(12):1315-8.
21. Pagnossin EMP, C.A.F.; . Silicose em garimpeiros de Ametista do Sul. *Hygea*. 2008; 4(7):51-71.
22. Huttner MDM, J.S.; . Avaliação ambiental e epidemiológica do trabalhador da indústria de fertilizantes de Rio Grande, RS. *J Pneumol*. 2000; 26(5):245-53.
23. Tietboehl Filho CNM, J.S.; Edelweiss, M.K. Os efeitos respiratórios da exposição de grãos de cereais: uma revisão da literatura e um estudo epidemiológico em trabalhadores de silos do Rio Grande do Sul. *J Pneumol*. 1994; 20(4):193-206.
24. Barboza CE, Winter DH, Seiscento M, Santos Ude P, Terra Filho M. Tuberculosis and silicosis: epidemiology, diagnosis and chemoprophylaxis. *J Bras Pneumol*. 2008; 34(11):959-66.
25. Gamble JF, Hessel PA, Nicolich M. Relationship between silicosis and lung function. *Scand J Work Environ Health*. 2004; 30(1):5-20.
26. Mao WJ, Chen JY, Zheng MF, Ye SG, Liu F, He YJ, et al. Lung transplantation for end-stage silicosis. *J Occup Environ Med*. 2011; 53(8):845-9.
27. 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 (Lond)*. 2005; 55(6):490-3.
28. Tuppin MP, Paratz JD, Chang AT, Seale HE, Walsh JR, Kermeeen FD, et al. Predictive utility of the 6-minute walk distance on survival in patients awaiting lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2008; 27(7):729-34.
29. Chida M, Fukuda H, Araki O, Tamura M, Umezu H, Miyoshi S. Lung transplantation for aspiration-induced silicosis of the lung. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2010; 58(3):141-3.

## Apêndice 3. Artigo original

# Comparison of pulmonary function for end-stage silicosis lung transplantation: a single center experience

Sidney Filho LA<sup>1</sup>, Watte G<sup>2</sup>, Perim FA<sup>3</sup>, Sanchez LB<sup>4</sup>, Schio SM<sup>5</sup>, Camargo SM<sup>6</sup>, TN Machuca<sup>7</sup>, Hochegger B<sup>8</sup>, Felicetti JC<sup>6</sup>, Camargo JJP<sup>9</sup>, Moreira JS<sup>10</sup>.

1. PhD in Ciências Pneumológicas at Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Research Fellow in Heart and Lung Transplantation at University of Miami – USA. Lung Transplantation Surgeon by Santa Casa de Porto Alegre. Thoracic Surgeon.
2. PhD in process Ciências Pneumológicas at Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Research Fellow in Radiology at Liverpool University – UK. Physiotherapist at Pavilhão Pereira Filho – Porto Alegre.
3. PhD in process Ciências Pneumológicas at Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Thoracic Surgeon of Lung the Transplantation Group at Santa Casa de Porto Alegre.
4. PhD in Ciências Pneumológicas at Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Pneumologist of the Lung Transplantation Group at Santa Casa de Porto Alegre.
5. Cardiologist. Physician coordinator of the Lung Transplantation Group at Santa Casa de Porto Alegre.
6. PhD in Ciências Pneumológicas at Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Thoracic Surgeon of the Lung Transplantation Group at Santa Casa de Porto Alegre.
7. Pos PhD at Toronto University – Canada. PhD in Ciências Pneumológicas at Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Surgeon coordinator of the Lung Transplantation Group at Shands Hospital, Gainesville University – Florida, EUA.
8. Pos PhD at UFRJ. PhD in Ciências Pneumológicas at Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Professor of UFRGS post-graduation program in Respiratory Science. Radiologist at Santa Casa de Porto Alegre.
9. PhD in Ciências Pneumológicas at Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Chief of Thoracic Surgery and the Lung Transplantation program of the Lung Transplantation Group at Santa Casa de Porto Alegre.
10. PhD in Ciências Pneumológicas at Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Professor of UFRGS post-graduation program in Respiratory Science. Pneumologist at Santa Casa de Porto Alegre

## Abstract

**Background:** Lung transplantation is the unique therapeutic modality for patients with terminal lung diseases, including end-stage silicosis. The lung function settings of this particular scenario are still not well understood, and data are scarce. The aim of this study is to evaluate epidemiological findings and lung functions of patients listed for lung transplantation due to terminal silicosis, comparing the results between those that underwent surgery with those that did not. **Materials and Methods:** This is a retrospective cohort study of the 26 patients listed for lung transplantation due to silicosis at our institution. Baseline age, height and weight, spirometric values, 6MWT, DLCO, pulmonary artery pressure, and the previous use of oxygen were evaluated and compared between LTX and non-LTX patients. The lung function variables were followed after the procedure. Categorical variables were expressed as absolute and relative frequencies. Continuous variables were presented as mean values  $\pm$  standard deviations or as median and percentile values. The

comparison analysis performed by the Mann Whitney test and intra-group analysis were performed in three different time intervals by the Friedman test. For non-parametric paired data the Wilcoxon test was used, and for survival analysis the Kaplan-Meier method with differences in survival were evaluated by the log-rank test. Cox proportional hazards regression was used to examine the association of selected variables with survival and were presented as hazard ratios with a 95% CI. In all cases, p values < 0.05 were considered to be statistically significant. **Results:** Most patients presented with data suggestive of severe restrictive pattern with FEV<sub>1</sub>/FVC of 76.5± 29.7 where 82.35% of them showed a FVC less than 40.0% (27.07± 6.22%) and also impairment in functional capacity observed by lower distances during 6MWT (267.4± 104.5 m) associated with greatly reduced desaturation on exertion (10.7±5.4%). The overall survival for all listed patients was 693.5 (46 – 5,250) days. For those who did not undergo lung transplantation (non-LTX), the overall survival was 288 (46 – 1,333) days versus 1,226 (60 – 5,250) days for those transplanted (LTX) (p= 0.002). **Conclusion:** The parameters evaluated to indicate the lung transplantation in end stage silicosis are not well established, but after surgery better values on lung function and exercise capacity were observed improving survival. **Key words:** lung transplantation, silicosis, pneumoconiosis, survival.

## Introduction

Silicosis is the most prevalent pneumoconiosis in Brazil, particularly in mining workers, quarry workers, construction workers, and non-metallic mineral transformation and metallurgy workers. About 5.6% of the Brazilian population is exposed to silica, primarily men<sup>(1-4)</sup>.

It is the major cause of disablement in lung respiratory environmental diseases and slowly progresses to chronic lung disease developing into end-stage interstitial fibrosis. This results in an impairment of patients' pulmonary functions and can be influenced by age, heavy smoking, and the duration of exposure to toxins. There is no specific treatment and while removal of exposure increases prognosis it does not prevent progression, leading to death<sup>(5-9)</sup>.

Although it is a rare indication for lung transplantation (LTx), in advanced cases can be life saving and the only option for these patients<sup>(10)</sup>. The aims of the present study are to report our experience with lung transplantation due to pneumoconiosis and its impact on lung function tests.

## Patients and Methods

We conducted an observational retrospective cohort study through a review of medical charts of all patients listed for lung transplantation due to silicosis at Santa Casa Porto Alegre (Brazil) between January 1, 1989 and July 31, 2015. Our center is responsible for about 60% of lung transplantation cases performed in Brazil and is a national reference for selected cases<sup>(11)</sup>. All cases had previous diagnosis of silicosis before receiving access to our outpatient evaluation center, but the criteria established by the US National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) based on occupational history and radiographic evidence were followed to ensure proper diagnosis<sup>(12)</sup>.

We collected data of pretransplant status, post transplant courses, and follow-up issues. Since no criteria was established for lung transplantation due to silicosis, the basis of the current International Society of Heart Lung Transplantation guidelines (ISHLT) were followed to define end-stage disease<sup>(13, 14)</sup>. The study was approved by the institutional review board of Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre and there was no conflict of interest reported by the authors.

Confirmed cases were those with a positive exposure history and ILO profusion of 1/0 or greater for rounded opacities, involving at least the upper lung zones on standardized International Labor Office (ILO) classifications. The occupational history of each patient, the life-long smoking history, the tuberculosis history, the initial symptoms and its progression, the impairment of daily activities, and the use of inhaled oxygen were reviewed through the chart records.

The pulmonary function impairment was assessed based on spirometric values (volumes and flows values), a 6-minute walking test (6MWT), the diffusion capacity of the lung through a carbon monoxide diffusion test (DLCO), and a cardiopulmonary exercise test. By the time of the referral many of the spirometry tests were performed at different centers, and those with non-trustable values were re-assessed. We included all that met the American Thoracic Society (ATS) criteria for reproducibility and validity. All patients had a high-resolution CT imaging of the thorax before listing<sup>(15-17)</sup>.

Organ procurement is based on conventional criteria. The recipient approach has been described elsewhere. All patients receive a standard triple immunosuppressive regimen, which includes calcineurin-inhibitors agents, the same regimen used in other cases. Antibiotic prophylaxis was used according to preoperative cultures or done standardly with piperacilin-tazobactam and vancomycin. The patients were followed after the hospital discharge at least once a month in an outpatient clinic and no patient was lost during this period.

We employed descriptive statistics to analyze the data using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS 18.0; SPSS Inc., Chicago, IL). Categorical variables were expressed as

absolute and relative frequencies. Continuous variables were presented as mean values  $\pm$  standard deviations or as median and percentile values. The small size of the sample demanded the use of non-parametrical statistical tests. For two independent groups we used the Mann Whitney test. For categorical data the chi-square ( $\chi^2$ ) was used. When values under 5 were present the Fisher exact test was used. The Friedman test was applied in the intra-group analysis during three different time intervals, and because 6MWT and PsAP measure non-parametric paired data, the Wilcoxon test was used in these cases. For survival analysis, time zero was defined as the listing day. Cumulative survival probabilities were estimated using the Kaplan-Meier method; differences in survival were evaluated with the log-rank test. Cox proportional hazards regression was used to examine the association of selected variables with survival and were presented as a hazard ratio with a 95% CI. In all cases, p values  $< 0.05$  were considered to be statistically significant.

## Results

Between January 1989 and July 2015 we received and confirmed the diagnoses and listed 26 patients as having end-stage silicosis based on their occupational history and image exams. Among 456 patients transplanted during this 26 years, 16 (3.51%) underwent lung transplantation due to end-stage silicosis. All patients were men, 92,0% married, 69,0% of the white race. At the 1<sup>st</sup> evaluation at our outpatient facility, patients complained of typical symptoms including dyspnea (75,0%), dry cough associated with breathlessness (25,0%), and requiring oxygen while at rest (72,0%). The demographics and clinical characteristics of the 26 patients listed are outlined in Table 1.

**Table 1.** Clinical characteristics of the listed patients to lung transplantation due end-stage silicosis

Characteristics	Total n= 26	Non-LTX n= 10	LTX n= 16	P Value
Age, y	45.4 $\pm$ 11	42 $\pm$ 12.7	44.7 $\pm$ 10.1	0.586
Height, m	1.68 $\pm$ 0.06	1.65 $\pm$ 0.04	1.66 $\pm$ 0.07	0.060
Weight Kg	60.4 $\pm$ 11.6	51.5 $\pm$ 4.96	64.65 $\pm$ 12.78	0.041
Time exposed, y	149 $\pm$ 114.7	135 $\pm$ 123.8	149 $\pm$ 111	0.586
Smoking history	4 (4 – 60)	0 (0 – 60)	12 (1 – 24)	0.229
VEF <sub>1</sub> (L)	1.04 $\pm$ 0.51	0.80 $\pm$ 0.16	1.20 $\pm$ 0.50	0.036
FEV <sub>1</sub> % predicted	30.0 $\pm$ 17	21.03 $\pm$ 4.49	35.6 $\pm$ 17.9	0.001
FVC (L)	1.56 $\pm$ 0.62	1.26 $\pm$ 0.40	1.74 $\pm$ 0.56	0.009
FVC % predicted	37 $\pm$ 16	27.32 $\pm$ 8.97	42.29 $\pm$ 14.72	0.002
FEV <sub>1</sub> /FVC	76.5 $\pm$ 29.7	81.17 $\pm$ 25.91	73.59 $\pm$ 27	0.737
DLCO, %	36 $\pm$ 17	35.4 $\pm$ 14.25	35.8 $\pm$ 16.4	0.417
sPAP, mmHg	54.7 $\pm$ 24.3	60.7 $\pm$ 25.10	50.87 $\pm$ 20.35	0.310
Use of O <sub>2</sub> , L/min	2.07 $\pm$ 1.6	2.15 $\pm$ 2.06	2.03 $\pm$ 1.22	0.737
6MWT (distance), m	267.4 $\pm$ 104.5	223.3 $\pm$ 118.6	295.0 $\pm$ 87.54	0.151
6MWT ( $\Delta$ SpO <sub>2</sub> %)	10.7 $\pm$ 5.4	9.7 $\pm$ 6.1	11.4 $\pm$ 5.0	0.771

Data are presented as mean  $\pm$  SD or No. (%).

Non-LTX = non lung transplantation; LTX = lung transplantation  
DLCO = diffusing capacity of the lung for carbon monoxide; sPAP = systolic pulmonary arterial pressure; 6MWT = 6 minute walk test; y = year; FEV<sub>1</sub>, forced expiratory volume in first second measured as % of predicted; FVC, forced vital capacity as % of predicted

The candidates were middle-aged men with a high exposure to silica dust with previous smoking history in 46.2% of cases and a tuberculosis previous history in 34.6% of cases. Both the forced vital capacity (FVC) and the forced expiratory volume in first second (FEV<sub>1</sub>) were analyzed and used to assess the categories of restrictive, obstructive and mixed conditions. Most patients presented with spirometric pattern suggestive of severe restriction with FEV<sub>1</sub>/FVC of 76.5± 29.7 where 82.35% of them showed a FVC less than 40% (27.07± 6.2%). Spirometric values supporting mixed pattern was found in 34.62% (24.13± 5.67%), and 33% of those had smoke history. The impact on diffusion capacity was harmful with severe reduced DLCO (36 ± 17%), and also impairment in functional capacity observed by lower distances during 6MWT (267.4± 104.5 m) associated with greatly reduced desaturation on exertion (10.7±5.4%). Preoperatively, pulmonary hypertension was diagnosed in all but one patient and was as high as 103 mmHg.

Based on preoperative lung perfusion scans and on data regarding laterality of previous thoracic procedure, lung transplantation was indicated to be performed on the right side for 12 (46.15%) listed patients, but on those really transplanted, 50.0% received unilateral right transplantation. No case of bilateral transplantation was done in this study.

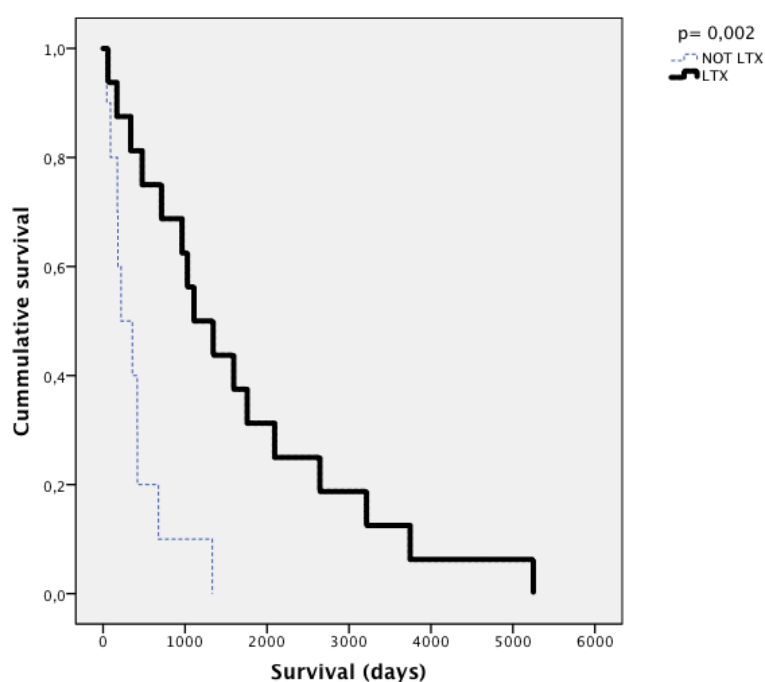
All patients were followed during the postoperative period and pulmonary function was assessed after hospital discharge, usually with the first spirometry and 6MWT performed at one month after the procedure was performed. Normal spirometric values were observed in all patients during the 1<sup>st</sup> discharged exam, and once this improvement was established it seemed to be increasing over time, up to the 1<sup>st</sup> year assessment (table 2).

**Table 2.** Respiratory functional status of patients undergone to lung transplantation. Comparison between pre -ransplantation, right after (1<sup>st</sup> month), and best exam (1 year).

Variables	Waiting on the list	Lung transplantation		<i>p</i> <sup>b</sup>	<i>p</i> <sup>c</sup>	<i>P</i> <sup>d</sup>
		1 <sup>st</sup> exam/test	Best exam/test			
FEV <sub>1</sub> (L)	1.04± 0.51	1.85± 0.97	2.14± 1.13	.001	.039	.000
FEV <sub>1</sub> % predicted	30.0± 17.0	54.56±29.4	65.88± 34.47	.003	.010	.000
FVC (L)	1.56 ± 0.62	2.22± 1.16	3.08± 1.58	.017	.002	.000
FVC% predito	37.0 ± 16.0	52.38±27.72	68.41± 34.16	.044	.001	.000
FEV <sub>1</sub> /FVC	76.5±29.7	83.36± 9.22	71.20± 37.64	.179	.010	.000
6MWT, m	267.4± 104.5	502.63± 78.9	567.65 ± 58	.000		
6MWT, Δ SpO <sub>2</sub>	10.7± 5.40	0±3.0	4.32 ± 3.17	.001		
PsAP (mmHg)	54.7± 24.3	26.0± 14.0		.001		

- Data are presented as mean ± SD. Exam/test are spirometric and/or 6-minute walking test (6MWT); PsAP = systolic pulmonary artery pressure.
- Waiting list vs 1<sup>st</sup> exam/test (1<sup>st</sup> month).
- 1<sup>st</sup> exam/test vx best exam (1 yr)
- Evolutive comparison between the three diferente ceanario.

The overall survival for all listed patients was 693.5 (46 – 5,250) days, but for those who did not undergone a lung transplantation (non-LTX), the overall survival was 288.5 (46 – 1,333) days versus 1,226 (60 – 5,250) days for those transplanted (LTX) (*p*= 0.002). In this group, 85.7% were alive after the first month. The following 1<sup>st</sup>, 3<sup>rd</sup>, and 5<sup>th</sup> year survival rates were 69.0%, 44.0%, and 25.0%, respectively. Three of the transplanted patients where alive at the 10-year follow up (18.75%), and two (12.5%) survived up to 13 years (at the end of follow-up proposed for the study). Figure 1 shows long-term survival comparison between non-LTX and LTX. (Figure 1).



**Figure 1.** Population survival after entry on lung transplantation program.



## Discussion

Pneumoconiosis is a group of lung diseases developed under a continuous exposure to environmental inhaled particles of mineral dust, and silicosis is the main subgroup of this condition. Despite epidemiological control and severe political rules, Brazil maintains a high incidence of affected people, particularly by silicosis<sup>(2, 4, 18)</sup>.

Lung transplantation for the treatment of respiratory failure in pulmonary silicosis now involves admission. Because it is a rare disorder, there are few data in the literature, and in our series silicosis accounts for 3.51% of transplanted recipients. A higher prevalence of lung transplantation due to silicosis could be expected since Brazil is a developing country and we represent 69.0% of Brazilian experience<sup>(11)</sup>, but the physicians treating silicotic patients often have difficulties in assessing the prognosis of the disease, and in deciding to refer patients to a transplant team.

The parameters evaluated to indicate the lung transplantation in end-stage silicosis are not well established, and all reports usually use expanded indication criteria for COPD and idiopathic pulmonary fibrosis to assess the respiratory status, but this is not the ideal way to deal with this particular disease. It can be observed interaction between high pulmonary pressure levels and the coexistence of tuberculosis, that accounts for 38.5% of the cases in our series<sup>(13, 14, 19-21)</sup>.

Therefore all patients were evaluated based on tuberculosis history (present in 37.5%), or skin test activity, wherein only one showed values over 10 mm. They were treated if necessary or received prophylaxis through the use of *isoniazide* during six months before eligible for surgery<sup>(7, 22, 23)</sup>.

Although the end-point of lung transplantation is to improve survival rate, it also addresses better quality of life for this population, that can be estimated by spirometric values of FVC and FEV<sub>1</sub> that are as low as the disease progress, correlated with radiologic findings<sup>(24)</sup>. In 526 spirometric studies evaluated by Rosenman et al., FEV<sub>1</sub>/FVC showed obstructive pattern ( $67.2 \pm 16.6\%$ )<sup>(16)</sup>. In the other hand, out of the 25 patients evaluated by Kramer et al., for end-stage silicosis lung transplantation, the 15 that did not reach surgery presented FEV<sub>1</sub>/FVC of  $88.0 \pm 7$ ; FVC  $53.0 \pm 17$ ; FEV<sub>1</sub>  $47.0 \pm 23$ ; and DLCO  $63.0 \pm 3$ . Those that were transplanted showed FEV<sub>1</sub>/FVC  $84 \pm 4$ ; FVC  $38 \pm 15$ ; FEV<sub>1</sub>  $19 \pm 9$ ; and DLCO  $46 \pm 12$ . We had similar findings, with data suggesting restrictive pattern in 65.4% (FVC  $37 \pm 16\%$  of predicted), DLCO of  $36 \pm 17$ , and FEV<sub>1</sub>  $30.0 \pm 17$  of predicted. Into this group, 82.35% presented spirometric values suggestive of severe restriction pattern (FVC  $27.1 \pm 6.2\%$ )

When we split the groups between transplanted (L-TX) and not transplanted (non-LTX), both present as values suggesting restrictive pattern, but those that died before surgery presented a higher

level of pulmonary impairment with FVC(%)  $27.32 \pm 8.97$  x  $42.29 \pm 14.72$  ( $p= 0.002$ ); FEV<sub>1</sub>(%)  $21.03 \pm 4.49$  x  $35.6 \pm 17.9$  ( $p= 0.001$ ). This was also related to an emaciated status ( $51.5 \pm 4.96$  x  $64.65 \pm 12.78$ ,  $p= 0.041$ ), which may suggest malnutrition<sup>(25)</sup>.

After the surgery we performed, in every patient spirometric status values improved, becoming normal based on their age, sex, height, and weight. This had a positive impact on their quality of life, and once they reached normal values, either for FVC ( $p= 0.003$ ) or FEV<sub>1</sub>( $p= 0.044$ ), they kept increasing over time until the first year ( $p= 0.000$ ;  $p= 0.000$ ).

The 6-minute walking test is widely used to access respiratory function status, and has direct impact on outcomes, since those that walk less than 315 metres are prone to have worse prognosis. The pre evaluation of our 26 patients walking test were  $267.4 \pm 104.5$  metres with a decrease on saturation levels of  $10 \pm 5.4\%$ , but after surgery, they were able to walk  $502.63 \pm 78.9$  metres and a decrease on saturation level of  $0 \pm 3\%$  ( $p= 0.001$ )<sup>(26)</sup>.

Our study has some limitations since it is a single-institution retrospective analysis. Although we report an expressive number of patients, it remains a limited cohort. Other factors may have influenced our series including particularities of a developing country and the scarcity of resources as extracorporeal membrane oxygenation support.

In summary, the parameters to indicate lung transplantation in end-stage silicosis are still not established, but an improvement in lung function and exercise capacity were observed after surgery. Nevertheless when these patients are potential candidates for a lung transplantation they should be referred to experienced centers to manage their potential complications. Our report reinforces the role of lung transplantation in the management of silicosis patients to increase their survival.

## ACKNOWLEDGMENTS

They acknowledge the support of all staff members of the Santa Casa de Porto Alegre Lung Transplantation multidisciplinary team, especially Mrs. Kelly, our secretary.

## References

1. Lido AV, Kitamura S, Oliveira JI, Lucca SR, Azevedo VA, Bagatin E. [Occupational exposure and occurrence of pneumoconioses in Campinas, Brazil, 1978-2003]. *J Bras Pneumol*. 2008; 34(6):367-72.
2. Ribeiro FSN, Camargo EAd, Algranti E, Wunsch Filho V. Exposição ocupacional à sílica no Brasil no ano de 2001. *Revista Brasileira de Epidemiologia*. 2008; 11:89-96.
3. Muetterties M, O'Halloran Schwarz L, Wang R. Sandblasters. In: Greenber M, editor. *Occupational, Industrial, and Environmental Toxicology*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Mosby, 2003.
4. Terra Filho M, Santos Ude P. [Silicosis]. *J Bras Pneumol*. 2006; 32 Suppl 2:S41-7.

5. Santos C, Norte A, Fradinho F, Catarino A, Ferreira AJ, Loureiro M, et al. Silicosis - brief review and experience of a pulmonology ward. *Rev Port Pneumol*. 2010; 16(1):99-115.
6. Greenberg MI, Waksman J, Curtis J. Silicosis: a review. *Dis Mon*. 2007; 53(8):394-416.
7. Leung CC, Yu IT, Chen W. Silicosis. *Lancet*. 2012; 379(9830):2008-18.
8. Rego G, Pichel A, Quero A, Dubois A, Martinez C, Isidro I, et al. High prevalence and advanced silicosis in active granite workers: a dose-response analysis including FEV<sub>1</sub>. *J Occup Environ Med*. 2008; 50(7):827-33.
9. Tietboehl Filho CNM, J.S.; Edelweiss, M.K. Os efeitos respiratórios da exposição de grãos de cereais: uma revisão da literatura e um estudo epidemiológico em trabalhadores de silos do Rio Grande do Sul. *J Pneumol*. 1994; 20(4):193-206.
10. Mao WJ, Chen JY, Zheng MF, Ye SG, Liu F, He YJ, et al. Lung transplantation for end-stage silicosis. *J Occup Environ Med*. 2011; 53(8):845-9.
11. Machuca TN, Schio SM, Camargo SM, Lobato V, Costa CD, Felicetti JC, et al. Prognostic factors in lung transplantation: the Santa Casa de Porto Alegre experience. *Transplantation*. 2011; 91(11):1297-303.
12. Prevention CDC. NIOSH Hazard Review: Health effects of occupational exposure to respirable crystalline silica. In: Services DoHaH, editor. Cincinnati, OH: NIOSH; 2002. p. 1-127.
13. Merlo CA, Orens JB. Candidate selection, overall results, and choosing the right operation. *Semin Respir Crit Care Med*. 2010; 31(2):99-107.
14. Weill D, Benden C, Corris PA, Dark JH, Davis RD, Keshavjee S, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014--an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2015; 34(1):1-15.
15. \_\_\_\_\_. Standardization of Spirometry, 1994 Update. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995; 152(3):1107-36.
16. Rosenman KD, Reilly MJ, Gardiner J. Results of spirometry among individuals in a silicosis registry. *J Occup Environ Med*. 2010; 52(12):1173-8.
17. Hoette S, Jardim C, Souza R. Diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: an update. *J Bras Pneumol*. 2010; 36(6):795-811.
18. Algranti E, Handar Z, Ribeiro FSN, Bon AMT, Santos AM, Bedrikow B. Exposición a sílice y silicosis en el Programa Nacional de Eliminación de Silicosis en Brasil (PNES). *Ciencia & Trabajo*. 2004; 6(1):1-13.
19. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, Conte JV, Corris P, Egan JJ, et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update--a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25(7):745-55.
20. Redondo MT, Vaz M, Damas C. End-stage silicosis and lung transplantation: A way forward. *Rev Port Pneumol*. 2014;20(6):341.
21. Ehrlich RI, Myers JE, te Water Naude JM, Thompson ML, Churchyard GJ. Lung function loss in relation to silica dust exposure in South African gold miners. *Occup Environ Med*. 2011;68(2):96-101.
22. Leung CC, Law WS, Chang KC, Tam CM, Yew WW, Chan CK, et al. Initial experience on rifampin and pyrazinamide vs isoniazid in the treatment of latent tuberculosis infection among patients with silicosis in Hong Kong. *Chest*. 2003;124(6):2112-8.
23. Sherson D, Lander F. Morbidity of pulmonary tuberculosis among silicotic and nonsilicotic foundry workers in Denmark. *J Occup Med*. 1990;32(2):110-3.

24. Gamble JF, Hessel PA, Nicolich M. Relationship between silicosis and lung function. *Scand J Work Environ Health*. 2004;30(1):5-20.
25. 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 (Lond)*. 2005;55(6):490-3.
26. Tuppin MP, Paratz JD, Chang AT, Seale HE, Walsh JR, Kermeeen FD, et al. Predictive utility of the 6-minute walk distance on survival in patients awaiting lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2008;27(7):729-34.

## Apêndice 4. Artigo original

# Outcomes of lung transplantation for end-stage silicosis: a Brazilian single center experience.

Sidney Filho LA<sup>1</sup>, Watte G<sup>2</sup>, Perim FA<sup>3</sup>, Sanchez LB<sup>4</sup>, Schio SM<sup>5</sup>, Camargo SM<sup>6</sup>, TN Machuca<sup>7</sup>, Hochegger B<sup>8</sup>, Felicetti JC<sup>6</sup>, Camargo JJP<sup>9</sup>, Moreira JS<sup>10</sup>.

1. PhD in Ciências Pneumológicas at Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Research Fellow in Heart and Lung Transplantation at University of Miami – USA. Lung Transplantation Surgeon by Santa Casa de Porto Alegre. Thoracic Surgeon.
2. PhD in process Ciências Pneumológicas at Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Research Fellow in Radiology at Liverpool University – UK. Physiotherapist at Pavilhão Pereira Filho – Porto Alegre.
3. PhD in process Ciências Pneumológicas at Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Thoracic Surgeon of Lung the Transplantation Group at Santa Casa de Porto Alegre.
4. PhD in Ciências Pneumológicas at Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Pneumologist of the Lung Transplantation Group at Santa Casa de Porto Alegre.
5. Cardiologist. Physician coordinator of the Lung Transplantation Group at Santa Casa de Porto Alegre.
6. PhD in Ciências Pneumológicas at Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Thoracic Surgeon of the Lung Transplantation Group at Santa Casa de Porto Alegre.
7. Pos PhD at Toronto University – Canada. PhD in Ciências Pneumológicas at Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Surgeon coordinator of the Lung Transplantation Group at Shands Hospital, Gainesville University – Florida, EUA.
8. Pos PhD at UFRJ. PhD in Ciências Pneumológicas at Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Professor of UFRGS post-graduation program in Respiratory Science. Radiologist at Santa Casa de Porto Alegre.
9. PhD in Ciências Pneumológicas at Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Chief of Thoracic Surgery and the Lung Transplantation program of the Lung Transplantation Group at Santa Casa de Porto Alegre.
10. PhD in Ciências Pneumológicas at Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Professor of UFRGS post-graduation program in Respiratory Science. Pneumologist at Santa Casa de Porto Alegre

## Abstract

**Background:** Pulmonary silicosis invariably develops as chronic respiratory failure reaching stages characterized by terminal lung disease, where the only possible way of increasing survival is through lung transplantation. Literature data are scarce and outcomes are uncertain. The aim of the present study is to report our experience with lung transplantation for end-stage silicosis and to determine the factors related with survival. **Materials and Methods:** This is a retrospective cohort study of 16 patients who underwent lung transplantation due to end-stage silicosis at Santa Casa, Porto Alegre (Brazil). We collected data of pretransplant status, posttransplant courses, and follow-up issues. Categorical variables were expressed as absolute and relative frequencies and compared between groups with  $\chi^2$  test or Fisher's exact test. Continuous variables were presented as mean values  $\pm$  standard deviations or as median and percentile values. To compare these variables between groups, Student's *t* test or Mann-Whitney tests were used, depending on the

parametric features. For survival analysis time zero was defined as the transplantation day. Cumulative survival probabilities were estimated using the Kaplan-Meier method; differences in survival were evaluated with the log-rank test. Cox proportional hazards regression was used to examine the association of selected variables with survival and were presented as hazard ratios with a 95% CI. In all cases p values < 0.05 were considered to be statistically significant. **Results:** The median post-transplantation survival rate was 889.5 (3 – 5,176) days, with 1<sup>st</sup> month survival rate of 85.71%, followed by a 1<sup>st</sup> year survival rate of 69.0%, 3<sup>rd</sup> year survival rate of 44.0%, and 5<sup>th</sup> year survival rate of 25.0%. Cardiopulmonary bypass (CPB) occurred in 47.5% of cases, and although it did not establish a relationship with death, it may have influenced the ischemic time, bleeding volume, and the length of the hospital stay due to a need for mechanical ventilation. All of this had a negative independent impact on survival (p= 0.000; p= 0.025; p= 0.045). Postoperative complications occurred in 62.50% of patients; acute rejection in 62.5%. Eight patients died during long-term follow up. **Conclusion:** Lung transplantation in a setting of end-stage silicosis are presented with good results, and postoperative complications and outcomes can be related to the use and duration of cardiopulmonary bypass. **Key words:** lung transplantation, silicosis, pneumoconiosis, survival.

## Introduction

Pulmonary silicosis invariably develops as chronic respiratory failure reaching stages characterized by terminal lung disease where the only possible way of increasing survival is through lung transplantation. In general, candidates for lung transplantation are those with chronic lung disease in the terminal stage where all possibilities of medical and surgical treatment have been exhausted. Currently, consensus and guidelines for lung transplantation only establish the criteria for referencing and indicating the following diseases: COPD, cystic fibrosis and bronchiectasis, idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia, pulmonary fibrosis associated with collagen vascular disease, pulmonary hypertension, sarcoidosis, lymphangioliomyomatosis, histiocytosis and eosinophilic granuloma (1-3).

It is clear that lung transplantation for advanced pulmonary silicosis is rare, and a few case reports and national database analyses are the only available material for the study of this procedure amounting to somewhere between 0.5% to 5.0% of all indications (4-8).

The aim of the present study is to report our experience with lung transplantation for end-stage silicosis and to determine the factors related with its survival.

## Patients and methods

We conducted an observational retrospective cohort study through a review of medical charts of all patients who underwent lung transplantation due to end-stage silicosis at Santa Casa Porto Alegre (Brazil) between January 1, 1989 and July 31, 2015. Our center is responsible for about 60.0% of lung transplantation performed in Brazil and is a national reference for selected cases<sup>(9)</sup>. All cases had a previous diagnosis of silicosis before receiving access to our outpatient evaluation center, and the criteria established by US National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) based on occupational history and radiographic evidence were followed to ensure proper diagnosis<sup>(10)</sup>.

We collected data of pretransplant status, posttransplant courses, and follow-up issues. The pulmonary function impairment was assessed based on spirometric values (volumes and flows values), a 6-minute walking test, the diffusing capacity of the lung by a carbon monoxide test (DLCO), and a cardiopulmonary exercise test. By the time of the referral many of the spirometry tests were performed at different centers, and those with non-trustable values were re-assessed, including all that met the American Thoracic Society criteria for reproducibility and validity<sup>(11)</sup>. All patients had a high-resolution CT imaging of the thorax before listing. Organ procurement was based on conventional criteria. The recipient approach has been described elsewhere. All patients received a standard triple immunosuppressive regimen, which included calcineurin-inhibitors agents, the same regimen used in other cases. Antibiotic prophylaxis was done according to preoperative cultures or done standardly with piperacilin-tazobactam and vancomycin. Since no criteria was established for lung transplantation due to silicosis, the bases of the current International Society for the Heart Lung Transplantation guidelines (ISHLT) were followed to define end-stage disease<sup>(1, 3)</sup>. The study was approved by the institutional review board of Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre and we declared no conflict of interest.

The Statistical Package for the Social Sciences (SPSS 18.0; SPSS Inc., Chicago, IL) was used for data analysis. Categorical variables were expressed as absolute and relative frequencies and compared between groups with  $\chi^2$  test or Fisher's exact test. Continuous variables were presented as mean values  $\pm$  standard deviations or as median and percentile values. To compare these variables between groups, Student's *t* test or Mann-Whitney tests were used depending on parametric features. For survival analysis time zero was defined as the transplantation day. Cumulative survival probabilities were estimated using the Kaplan-Meier method; differences in survival were evaluated with the log-rank test. Cox proportional hazards regression was used to examine the association of selected variables with survival and were presented as hazard ratio with a 95% CI. In all cases, *p* values < 0.05 were considered to be statistically significant.

## Results

### *Patient Characteristics*

During these 26 years, 456 patients were lung transplanted in our institution and 16 (3.51%) had previous end-stage lung silicosis. Diagnosis of silicosis was based on detailed occupational history and radiologic finds according to the National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). Data were then re-evaluated by the explanted lung histologic findings.

All of this was presented with typical symptoms of this condition, including dyspnea in 75.0% of cases, dry cough with dyspnea in 25.0% of cases, and the use of supplemental oxygen in 72.0% of cases. Mining activities such as quarrying and mineral extraction of precious and semi-precious stones were the main occupations (44.0%), but the stratified analysis showed that 28.0% of patients worked with sandblasting. Lung transplantation was performed after approval from our transplantation assessment committee and institutional ethics committee. Baseline characteristics are summarized in Table 1.

**Table 1.** Demographic and clinical characteristics of 16 patients who underwent LTX for end stage silicosis

Demographic characteristics	LTX performed
Age, years	44.7 ± 10
Exposition, months	149 ± 111
Smoking history, years.pack	12 ± 24
FEV <sub>1</sub> , % predicted	35.6 ± 17.9
FVC, % predicted	42.29 ± 14.72
FEV <sub>1</sub> /FVC	73.59 ± 27
DLCO, %	35.8 ± 16.4
sPAP, mmHg	50.87 ± 20.35
Use of O <sub>2</sub> , L/min	2.03 ± 1.22
6MWT (distancy), m	295.0 ± 87.54
6MWT (SpO <sub>2</sub> % variation)	11.4 ± 5.0

Data are presented in mean and SD (%).

DLCO = Diffusion lung capacity of carbon monoxide; sPAP = systolic Pulmonary Artery Pressure; 6MWT, six minute walking test; FEV<sub>1</sub>, forced expiratory first minute volume; FVC, forced vital capacity; SpO<sub>2</sub>, peripheral oxygen saturation.

Based on preoperative lung perfusion scans and on data regarding laterality of previous thoracic procedures, lung transplantation was performed on the right side in 50.0% of patients. No case of bilateral transplantation was conducted in this series. No matter the elected side, posterolateral approach was performed on all patients, and as we did not have an extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) device, it was also not applied in our cases.

After weaning criteria were met, patients were extubated in the intensive care unit (ICU). Broad-spectrum antibiotics for bacterial prophylaxis with piperacilim-tazobactam and vancomycin were given to all patients. No induction therapy was used, but triple immunosuppressions consisting of corticosteroids, ciclosporin and azathioprine, shifting to tacrolimus and/or mycophenolate mofetil if



necessary. It was not part of our protocol to use retinal prophylaxis for cytomegalovirus or fungal infection.

Three patients had previous respiratory infection caused by *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, and *Pseudomonas aeruginosa*. One, a positive tuberculosis skin test over 10 mm, and in 37.5% a previous history of tuberculose infection treatment. Previous thoracic surgery intervention was found in 9 cases (56.25%), wherin six lung resections, three pleural drainages, and one surgical pleurodese. Postoperative data are shown in Table 2.

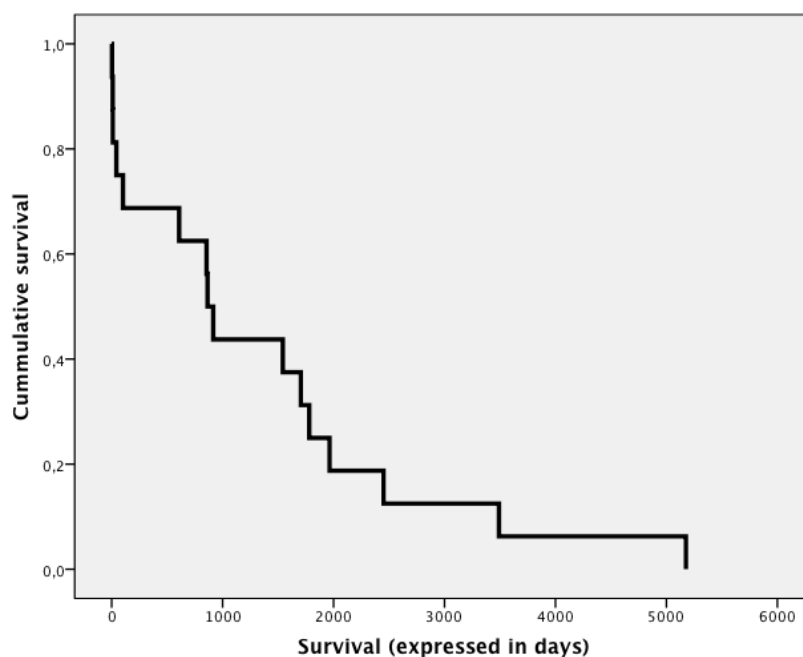
**Table 2.** Postoperative data following lung transplantation surgery for end-stage silicosis and the risk of death

Characteristics	Total n= 16	Alive n= 8	Dead n= 8	P
Preoperative sPAP (mmHg)	54.7 ± 24.3	24.85 ± 5.72	54.05 ± 21.30	.537
Intraoperative bleeding (mL)	2,035 ± 1.202	1,784.14 ± 639.29	2,230.56 ± 960.30	.408
1 <sup>st</sup> 24h hour bleeding (mL)	2,259 ± 1303.6	1,955.15 ± 540.34	2,496.55 ± 1,009.82	.351
Total drainage bleeding (mL)	6,638 ± 4,868	4,787 ± 981.56	8,078.11 ± 5,840.06	.837
Use of blood package (mL)	1,286 ± 985	1,213.71 ± 876.93	1,341.66 ± 1,083.38	1.00
Use of ECC (%)	7 (43.75%)	5 (37.5%)	2 (12.5%)	.550
Time of ECC (min)	83.0 ± 39.0	92.33 ± 11.24	76.25 ± 27.87	.629
Ischemic time (min.)	281 ± 59.40	244.86 ± 55.68	309.11 ± 62.91	.042
Invasive MV (horas)	30.90 ± 14.9	11.90 ± 6.96	39.55 ± 57.75	.055
ICU stay (days)	27.46 ± 37.22	17.42 ± 24.76	12.33 ± 6.02	.408
Drainage duration (days)	9.1 ± 5.30	7.71 ± 2.56	10.11 ± 3.98	.071
Hospital stay (days)	25.0 ± 19.0	28.71 ± 124.13	21.89 ± 12.98	.606

<sup>a</sup>Data are presented by mean ± SD, and absolute numebers or percentage (%).

PsAP, sytolic pulmonary artery pressure; mmHg, mercury milimeters; mL, milliters; h, hours; ECC, extracorporeal circuttation; MV, mechaniacal ventilation; ICU, intensive care unity.

The median post-transplantation survival rate was 889.5 (3 – 5,176) days, although up to the end of the study we still had one patient alive after 14 years. The 1<sup>st</sup> month survival rate was 85.71%, followed by a 1<sup>st</sup> year survival rate of 69.0%, 3<sup>rd</sup> year survival rate of 44.0%, and 5<sup>th</sup> year survival rate of 25.0%(graph 1).



**Grafic 1.** Kaplan-Meier survival rate of 16 transplanted patients

Only the ischemic time was significantly higher in patients who died ( $p = 0.042$ ). However, in the multivariate analysis it was possible to realize that the ischemic time ( $p = 0.000$ ,  $r_s = 0.842$ ), the duration of mechanical ventilation ( $p = 0.045$ ,  $r_s = 0.507$ ) the length of time the drains ( $p = 0.025$ ,  $r_s = 0.558$ ), had a negative impact on survival.

This group showed significant intraoperative bleeding, using more blood products ( $p = 0.004$ ), and the requirement of these were associated with longer cardiopulmonary bypass (CPB) duration and a higher ischemic time (respectively,  $p = 0.016$ ;  $p = 0.039$ ). We also notice that this group stayed longer in the ICU ( $p = 0.035$ ). This length of stay is directly related to the permanence of chest drains ( $p = 0.012$ ).

We also found that bleeding during surgery had a direct impact on the total volume of drainage, therefore increasing the length of time the drain was kept (respectively,  $p = 0.017$ ;  $p = 0.032$ ), and also that large volumes drained in the 1<sup>st</sup> 24 hours were related to the total volume drained (until removal of drains) ( $p = 0.019$ ). It also became clear that the length of the stay in the ICU was directly related to length of the hospital stay ( $p = 0.007$ ).

Postoperative complications occurred in 62.50% of patients. Three underwent lung biopsy; one required broncho-pleural fistula repair; another required esophageal fundoplication; other required bronchoplasty. One patient underwent a pleurostomy due to chronic empyema and patients three others had bleeding which was controlled through exploratory thoracotomy.

Acute rejection was found in ten (62.5%) patients and intravenous methylprednisolone was administered in all of them during three days for treatment with good results.

Eight patients died during long-term follow up. Pulmonary sepsis was the leading cause (50.0%). Two died of unknown cause. Another had a pulmonary embolism, and one was committed suicide. This latter patient, was the one who needed reoperation due to major bleeding in the 7<sup>th</sup> postoperative day (PO), and in the 14<sup>th</sup> PO presented chylothorax needing total parenteral nutrition.

## Discussion

Although covering the most common lung diseases such as chronic obstructive pulmonary disease (COPD), pulmonary fibrosis (particularly idiopathic pulmonary fibrosis), cystic fibrosis, pulmonary hypertension, lymphangioliomyomatosis, histiocytosis and scleroderma, The International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) guideline makes no mention of pneumoconiosis or silicosis. This is probably because this is an unusual disease and the published series are scarce. This is due to unfavorable results and the absence of prospective randomized studies to define the actual impact on the survival of this subgroup<sup>(1, 2, 7, 12)</sup>.

A higher prevalence of this condition could be expected since developing countries such as Brazil face this situation on a large scale and reference groups have to deal with this. As far as we know, our group has the primary Brazilian experience dealing with this scenario, but greater numbers are not achieved since physicians treating these patients often have difficulties in assessing the disease prognoses, making it hard to decide to refer patients to a transplant team<sup>(6, 8, 9)</sup>.

Some retrospective studies such as Singer and cols. analysed the National Database in the United States, reporting 37 (0.5%) patients who underwent lung transplantation for pneumoconiosis, wherein 19 of them due silicosis. The survival rate in the 1<sup>st</sup> month, 1<sup>st</sup> and 3<sup>rd</sup> years, were respectively 86.0%, 86.0% and 76.0% in the silicotic group<sup>(8)</sup>. On the other hand, we presented here a single center experience of 16 (3.51%) patients with end-stage silicosis who underwent lung transplantation with a 1<sup>st</sup> month survival of 85.7%, 1<sup>st</sup> and 3<sup>rd</sup> year survival rate of 69.0% and 44.0%, respectively. A 5 year survival rate of 25.0% (median of 889 [3 - 5176] days).

Despite the logistic issues pointed above, other variables may influence the number of lung transplantations due silicosis, specifically the high risk of major bleeding leading to intraoperative or immediate postoperative death. In many cases pulmonary hypertension makes the use of cardiopulmonary bypass (CBP) mandatory. This may be a serious problem since pleural adhesions are often seen and may result in substantial bleeding and hemodynamic instability. This adhesion can be developed by previous thoracic surgery, which was experienced by 56.52% patients, and although it was not a contraindication, it was expected to increase the mortality. We also had 47.75%

of patients who used CPB, causing it possible to establish a chain of events that interlace the three factors related to higher mortality: ischemic time, mechanical ventilation time, and the lengths of stays due to drains<sup>(5, 6, 13)</sup>.

Clinically we know that interstitial changes caused by silica generate high pressure in the pulmonary artery coursing with secondary pulmonary hypertension. This may lead to the need for CPB which causes a longer surgical time, thereby increasing ischemia time. In addition, the use of heparin during CPB can cause major bleeding at the time of the release of pleuropulmonary adhesions and therefore the need for blood products. This coagulopathy incurs large volumes of blood drained through the thoracic drains observed in the 1<sup>st</sup> 24 hours, which is the most critical time, and the possibility of emergency reoperations. This is also implicated due to the large volume of pleural fluid observed during drain permanence. A prolonged ischemic time linked to instability caused by bleeding and the use of blood products can be directly related to higher mechanical ventilation duration which, combined with the prolonged stay of the drains, may justify the length of the ICU stay and therefore the total hospital stay.

As reported by other authors, CPB exclusively was not significant enough to establish a relationship with death. Although the use of Extra Corporeal Membrane Oxygenation (ECMO) seems to increase the results, our program did not have this technology to conduct additional research<sup>(5, 6, 9, 13, 14)</sup>.

Postoperative (PostOp) complications are expected in lung transplantation, such as anastomotic dehiscence, bronchial stenosis, malacia, and others rare effects including pulmonary twisting and fat embolism. But in this research, 62.50% of patients experienced re-intervention mainly for bleeding control. Although frequent, these were effective without impacting on survival<sup>(5, 15, 16)</sup>.

Regarding pre-operative aspects that could be responsible for PostOp outcomes, multiresistant germs and previous tuberculosis infection did not have worst outcomes, though in this situation, prophylaxis with Isoniazida was recommended, aiming the reduction of PostOp infection with less side effects even when compared to the effect of Rifampym-Pirazynamide<sup>(17)</sup>.

The optimal immunosuppressive regimen is still under research and discussion since the balance between infection and rejection is not well established. This represents 50.0% of death cases and can be influenced by many factors including previous infection for the donor, the duration of mechanical ventilation, the depth of immunosuppression, and other factors<sup>(5)</sup>.

Our study has some limitations since it is a single-institution retrospective analysis. Although we report an expressive number of patients included, it remains a limited cohort. Other factors may

have influenced our series such as the particularities of a developing country and the scarcity of resources as extracorporeal membrane oxygenation support.

In summary, nevertheless silicosis patients are potential candidates for a lung transplantation. They should be referred to experienced centers to manage the potential complications. Our report reinforces the role of lung transplantation in the management of silicosis patients with advanced pulmonary disease.

## **ACKNOWLEDGMENTS**

They acknowledge the support of all staff members of the Santa Casa de Porto Alegre Lung Transplantation multidisciplinary team, especially Mrs. Kelly, our secretary.

## **References**

1. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, Conte JV, Corris P, Egan JJ, et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update--a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2006; 25(7):745-55.
2. Merlo CA, Orens JB. Candidate selection, overall results, and choosing the right operation. *Semin Respir Crit Care Med*. 2010; 31(2):99-107.
3. Weill D, Benden C, Corris PA, Dark JH, Davis RD, Keshavjee S, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014--an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2015; 34(1):1-15.
4. Burton CM, Milman N, Carlsen J, Arendrup H, Eliassen K, Andersen CB, et al. The Copenhagen National Lung Transplant Group: survival after single lung, double lung, and heart-lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2005; 24(11):1834-43.
5. de Perrot M, Chaparro C, McRae K, Waddell TK, Hadjiliadis D, Singer LG, et al. Twenty-year experience of lung transplantation at a single center: Influence of recipient diagnosis on long-term survival. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004; 127(5):1493-501.
6. Mao WJ, Chen JY, Zheng MF, Ye SG, Liu F, He YJ, et al. Lung transplantation for end-stage silicosis. *J Occup Environ Med*. 2011; 53(8):845-9.
7. Kramer MR, Blanc PD, Fireman E, Amital A, Guber A, Rhahman NA, et al. Artificial stone silicosis [corrected]: disease resurgence among artificial stone workers. *Chest*. 2012; 142(2):419-24.
8. Singer JP, Chen H, Phelan T, Kukreja J, Golden JA, Blanc PD. Survival following lung transplantation for silicosis and other occupational lung diseases. *Occup Med (Lond)*. 2012; 62(2):134-7.
9. Machuca TN, Schio SM, Camargo SM, Lobato V, Costa CD, Felicetti JC, et al. Prognostic factors in lung transplantation: the Santa Casa de Porto Alegre experience. *Transplantation*. 2011; 91(11):1297-303.
10. Prevention CDC. NIOSH Hazard Review: Health effects of occupational exposure to respirable crystalline silica. In: Services DoHaH, editor. Cincinnati, OH: NIOSH; 2002. p. 1-127.

11. Knudson RJ, Lebowitz MD, Holberg CJ, Burrows B. Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging. *Am Rev Respir Dis.* 1983; 127(6):725-34.
12. Chida M, Fukuda H, Araki O, Tamura M, Umezu H, Miyoshi S. Lung transplantation for aspiration-induced silicosis of the lung. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2010; 58(3):141-3.
13. Kuman NK, Cokpinar S. Mediastinal evaluation of Silicosis according to Lung Transplantation. *J Surg Transplant Sci.* 2015; 3(1). pii:1010.
14. Machuca TN, Collaud S, Mercier O, Cheung M, Cunningham V, Kim SJ, et al. Outcomes of intraoperative extracorporeal membrane oxygenation versus cardiopulmonary bypass for lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015; 149(4):1152-7.
15. Di Giuseppe M, Gambelli F, Hoyle GW, Lungarella G, Studer SM, Richards T, et al. Systemic inhibition of NF-kappaB activation protects from silicosis. *PLoS One.* 2009; 4(5):e5689.
16. Gilkeson RC, Lange P, Kirby TJ. Lung torsion after lung transplantation: evaluation with helical CT. *AJR Am J Roentgenol.* 2000; 174(5):1341-3.
17. Leung CC, Law WS, Chang KC, Tam CM, Yew WW, Chan CK, et al. Initial experience on rifampin and pyrazinamide vs isoniazid in the treatment of latent tuberculosis infection among patients with silicosis in Hong Kong. *Chest.* 2003; 124(6):2112-8.