

Capítulo 11

Doenças granulomatosas ocupacionais*

Granulomatous diseases of occupational etiology

ERICSON BAGATIN¹, CARLOS ALBERTO DE CASTRO PEREIRA², JORGE BARROS AFIUNE³

RESUMO

Por apresentarem achados comuns caracterizados pela formação de granulomas; manifestações sistêmicas e respiratórias; exposição ambiental e ocupacional a agentes orgânicos e inorgânicos; envolvimento de linfócitos T em sua patogênese e aspectos clínicos similares, a pneumonite por hipersensibilidade, as micobacterioses, a sarcoidose e as doenças pulmonares por exposição ao berílio e aos metais duros, foram englobadas numa denominação didática como doenças granulomatosas de provável etiologia ocupacional. Com o intuito de destacar a possibilidade da exposição ambiental e ocupacional como desencadeadora dessas doenças, algumas considerações sobre os aspectos epidemiológicos, da avaliação da exposição, da patogênese, dos critérios diagnósticos e da prevenção e controle dessas doenças foram abordados. Foram destacados, também, grupos de indivíduos considerados como de maior risco de acometimento e a necessidade dos profissionais da área da saúde estarem atentos em relação a eventual etiologia ocupacional dessas doenças, fator decisivo para a elaboração de medidas efetivas de prevenção e de vigilância epidemiológica.

Descritores: Pneumopatias; Exposição ambiental; Doenças ocupacionais; Alveolite alérgica extrínseca; Granuloma; Sarcoidose

ABSTRACT

A variety of diseases are encompassed in the didactic denomination of "granulomatous diseases of probable occupational etiology". As well as presenting similar clinical aspects, such diseases are characterized by certain common traits: formation of granulomas; systemic and respiratory manifestations; environmental or occupational exposure to organic or inorganic agents; and T lymphocyte involvement in the pathogenesis. Included in this category are hypersensitivity pneumonitis, mycobacteriosis (all forms) and sarcoidosis, as well as beryllium disease and other lung diseases caused by exposure to heavy metals. In order to highlight the risk of developing one of these diseases as a result of environmental or occupational exposure to etiologic agents, we address aspects related to epidemiology, pathogenesis and evaluation of exposure of these diseases, as well as those related to diagnostic criteria, prevention and control. We have given special emphasis to groups of individuals considered to be at high risk for developing these diseases, as well as to the need for health care professionals to remain aware of the potential occupational etiology of such diseases, a decisive factor in devising effective measures of prevention and epidemiological surveillance.

Keywords: Lung diseases; Environmental exposure; Occupational diseases; Alveolitis, extrinsic allergic; Granuloma; Sarcoidosis

INTRODUÇÃO

Neste capítulo, fundamentado em discussão prévia promovida pela *American Thoracic Society* em 1999, destacamos algumas doenças cuja etiologia ambiental e ocupacional deve, obrigatoriamente, ser considerada, embora em muitas situações o estabelecimento donexo causal seja de difícil caracterização, especialmente pelas nossas limitações para investigação desses casos. São apresentados alguns

achados comuns, caracterizados pela formação de granulomas, manifestações sistêmicas e respiratórias, exposição a agentes orgânicos e inorgânicos e envolvimento de linfócitos T em sua patogênese, e achados clínicos similares, em que o seu reconhecimento e uma abordagem precoce interferem decisivamente no prognóstico.⁽¹⁾

Assim, podemos englobar nessa abordagem clí-

* Trabalho realizado na Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP - Campinas (SP) Brasil na Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP - São Paulo (SP) Brasil e no Instituto Clemente Ferreira - ICF - São Paulo (SP) Brasil

1. Professor Assistente Doutor da Área de Saúde Ocupacional do Departamento de Medicina Preventiva e Social da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP - Campinas (SP) Brasil.

2. Doutor em Pneumologia pela Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP - São Paulo (SP) Brasil.

3. Diretor do Instituto Clemente Ferreira - ICF - São Paulo (SP) Brasil.

Endereço para correspondência: Ericson Bagatin. Rua Borges Lagoa, 564, cj 81/82, Vila Clementino, São Paulo, SP, Brasil. CEP: 04038-000. E-mail: ebagatin@fcm.unicamp.br

nica a pneumonite por hipersensibilidade, a sarcoidose, as micobacterioses, a doença pulmonar por exposição ao berílio e aos metais duros, todas doenças decorrentes de repetidas inalações, e conseqüente sensibilização, relacionadas a uma grande variedade de agentes encontrados no meio ambiente em geral, e particularmente nos postos de trabalho. Estes agentes constituem os denominados bioaerossóis, definidos como sendo compostos do ar ambiente oriundos de substâncias voláteis, partículas, e grandes moléculas de organismos vivos, ou liberadas pelos mesmos. Podem acarretar riscos à saúde humana, dependendo do elemento biológico presente, sua concentração e dos fatores relacionados com o indivíduo/hospedeiro, especialmente entre os trabalhadores dos edifícios de escritórios, hospitais e serviços de saúde, agricultura, habitações em geral e nas atividades industriais, de recreação e de sistemas de transporte.

PNEUMONITE POR HIPERSENSIBILIDADE

Pneumonite de hipersensibilidade (PH) engloba um grupo de doenças pulmonares causadas pela inalação de vários materiais antigênicos que são usualmente orgânicos. A designação alveolite alérgica extrínseca não é adequada, porque o envolvimento é especialmente bronquiolar. A doença não se associa com atopia, nem com elevações da IgE ou eosinofilia sanguínea.

Mais de 300 etiologias foram descritas para a PH e a cada ano novas causas são descritas. As três maiores categorias de antígenos que causam PH são os agentes microbianos, proteínas animais e substâncias químicas de baixo peso molecular.⁽²⁻³⁾ Dentre os agentes microbianos destacam-se as bactérias, fungos e amebas. Actinomicetos termofílicos causam o pulmão do fazendeiro, que é muito raro no Brasil (conhecemos um caso não publicado). Contaminação de sistemas de ar condicionado, umidificadores domésticos, piscinas, saunas e chuveiros por vários tipos de bactérias podem resultar em PH.⁽⁴⁾

Exposições a pombos, periquitos, canários e outros pássaros podem levar a PH por inalação de diversos antígenos presentes em suas penas e fezes. No Brasil e no México a PH é mais comum em mulheres que tratam de pássaros domésticos.

Muitos componentes de fungos podem atuar como antígenos. Fungos crescem em áreas com

restos alimentares, paredes infiltradas, móveis estofados e áreas úmidas, como porões e chuveiros. Esta forma de PH é a segunda em frequência no Brasil, após o pulmão de criadores de pássaros.

Algumas respostas a certas drogas são denominadas de PH, devido à presença de linfócitos CD8 elevados no lavado broncoalveolar, e às vezes granulomas nas biópsias, porém a patogenia é diferente e esta designação deve ser evitada.

Na história é importante avaliar se o paciente é fumante, visto que o fumo protege contra o desenvolvimento de PH.⁽⁵⁾ Menos de 5% dos portadores de PH são fumantes atuais. Por outro lado, a PH que ocorre em fumantes é mais grave e progressiva.

Epidemiologia

A PH tem distribuição mundial, com prevalências específicas relacionadas com as diferentes regiões e suas características climáticas. Assim, enquanto as PH associadas aos criadores de pássaros são as de maior ocorrência nos países do hemisfério sul, nos países do norte prevalecem, basicamente, aquelas com relação direta com as atividades rurais, afetando os pulmões dos trabalhadores do campo (farmer's lung disease). Nestas atividades, a exposição é considerada como ambiental e, conseqüentemente, não relacionada aos postos de trabalho, o que dificulta sua caracterização como doença de origem ocupacional, o que leva a repercussões epidemiológicas negativas, decorrentes da subnotificação e do diagnóstico impreciso. Mesmo assim, nos países com efetivo registro e processamento dos dados relativos aos agravos à saúde temos informações consistentes. No Reino Unido, estima-se que 2% dos casos de PH são de origem ocupacional. No Canadá as estimativas, consideradas pouco precisas, revelam uma incidência da ordem de 3.000 casos/milhão/ano, destacando-se que muitos desses agravos não são notificados.⁽⁶⁾ Mesmo nesses países, a real prevalência da PH é considerada subestimada, devido à falta de diagnóstico correto, confusão com as doenças infecciosas, não comunicação, além do fato de os próprios pacientes tenderem a atribuir seus sintomas a outras enfermidades e não buscarem assistência médica adequada, o que corrobora para que a origem ocupacional da PH não seja valorizada.

Principais agentes causais

Uma extensa lista de agentes causais da PH tem

sua correlação bem definida com o desenvolvimento dessa doença, sendo que um número cada vez maior de novas substâncias químicas introduzidas nas atividades produtivas da atualidade acarretam um aumento bastante expressivo desses fatores causais. Entre os principais podemos destacar os agentes microbianos e os químicos (Figura 1).

Bactérias do grupo Thermophilic e Nonthermophilic contaminantes de substratos como o feno, cogumelos, reservatórios de água, bagaço de cana-de-açúcar, umidificadores e sistemas de ar condicionado podem causar PH, com denominações específicas. Dependendo do antígeno ou da origem da exposição, essas enfermidades recebem identificações correlatas, sendo as principais: pulmão de fazendeiro, decorrente da inalação de antígenos oriundos de vegetais mofados, palha, feno, aveia, milho, cevada e trigo entre outros, onde as bactérias tipo Thermophilic e os fungos tipo *Aspersilus sp* são os agentes de maior ocorrência; pulmão dos criadores de aves, pela inalação de proteínas séricas e contaminantes do tegumento e excrementos dessas aves; PH pela inalação de antígenos bacterianos, fúngicos e de amebas contaminantes dos sistemas de umidificação e condicionamento do ar; bagaço, cuja etiologia está relacionada aos *Thermoactinomyces* (*Saccharopolyspora rectivirgula*) presentes no bagaço de cana-de-açúcar armazena-

da em ambiente úmido e quente. Outras denominações são advindas da própria ocupação, como a suberose (cortiça mofada/*Penicillium* freqüentes), manipulação de cogumelos, linho, malte, bordo, café, madeiras, queijo, entre vários outros.

Quanto às substâncias químicas relacionadas à PH, podemos destacar o sulfato de cobre utilizado como fungicida nas vinícolas, solventes e fluidos usados na usinagem de metais, em especial nas ligas metálicas, provavelmente por contaminação fúngica ou bacteriana ou pela ação dos biocidas utilizados na conservação desses fluidos, isocianato e seus derivados, largamente empregados na indústria de tintas, vernizes, resinas e plásticos, formaldeído de uso em hospitais, laboratórios e serviços de saúde, piretróides na fabricação de inseticidas, anidrido trimetílico na indústria de plásticos, entre tantos outros. Uma relação de agentes, suas origens e as respectivas denominações dos agravos pulmonares decorrentes dessas exposições está disponibilizada na literatura.⁽⁷⁻¹¹⁾

Avaliação do risco de exposição

O entendimento da relação entre dose e resposta no desenvolvimento da PH, em qualquer das suas formas clínicas de apresentação, ainda não está plenamente esclarecido. Portanto, o reconhecimento do risco inalatório em atividades sabidamente relacionadas com essa doença deve ser cuidadosamente abordado pelos profissionais da área da saúde, principalmente médicos, engenheiros, enfermeiros e higienistas ocupacionais, afeitos a essa realidade. Assim, a análise dos fatores de risco ambientais e ocupacionais inclui: determinação da concentração do antígeno; duração da exposição antes do início dos sintomas; freqüência, intensidade e intermitência da exposição; tamanho da partícula ou do aerodispersóide; solubilidade do antígeno; proteção respiratória; rotatividade de funções; latência e gravidade de cada caso; sazonalidade e condições de temperatura e umidade do ambiente; e exposições indiretas relacionadas com a proximidade dos eventuais locais de geração de antígenos (dependências da casa e proximidade com viveiros, silos, etc).⁽¹¹⁾

A PH de ocorrência familiar pode ser exemplificada pela summer-type HP, caracterizada pela inalação de esporos de *Thichosporon cutaneum*, encontrados nas dependências de casas japonesas, oriundos da madeira armazenada e retidos no tatame.⁽¹²⁾ As possibilidades de exposição em

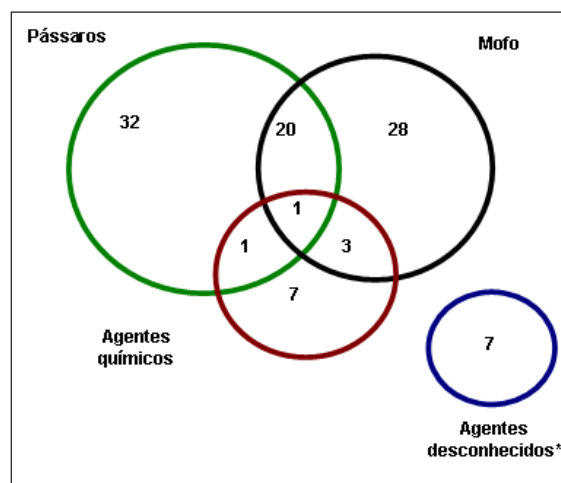


Figura 1 - Agentes causadores de pneumonite por hipersensibilidade em 99 casos

* Nestes casos a tríade histológica estava presente. Principais agentes encontrados em estudo brasileiro. Estudo de 1.250 casos de doenças intersticiais, sendo 187 de pneumonite por hipersensibilidade

edificações, escritórios ou residências, a antígenos das espécies *Thermoactinomyces* ou *Penicillium* sp, principais contaminantes dos sistemas de condicionamento de ar (aquecimento, resfriamento e umidificação) bem como à presença de fungos em paredes e pisos mofados, característica marcante nos países de clima frio, devem ser lembradas. A prevalência dessa forma da doença permitiu a denominação de PH associada a edificações (building-associated HP).⁽¹³⁾

Patogenia

O desenvolvimento da PH baseia-se na combinação de um mecanismo humoral com um mecanismo mediado por células, atuando seqüencialmente.⁽¹⁴⁾ O mecanismo humoral parece ser importante na fase precoce da alveolite após a exposição antigênica, induzindo nos indivíduos predispostos uma resposta aguda inflamatória mediada por imunocomplexos. Quando a exposição antigênica se prolonga, isto é seguido por uma resposta típica granulomatosa mediada por células.

No lavado broncoalveolar os macrófagos alveolares estão aumentados em número e produzem citocinas, como a interleucina 1 e o fator de necrose tumoral α , estimulados pela ligação de imunocomplexos, o que leva à formação de granulomas. Os macrófagos também respondem pelo dano alveolar que se segue imediatamente à inalação do antígeno.

Os linfócitos estão aumentados e a maioria expressa antígenos citotóxicos/supressores CD8, resultando em reversão da relação CD4⁺/CD8⁺ (usualmente abaixo de 1) mas esta proporção pode ser variável. Os linfócitos CD4 estão também elevados e têm papel central na patogenia da doença. Na realidade, aceita-se atualmente que os linfócitos CD4 e CD8 têm capacidades semelhantes, seu envolvimento preferencial resultando do antígeno apresentado após o processamento. A produção de gama-interferon pelos linfócitos está relacionada com a formação dos granulomas. Cessada a exposição, os linfócitos CD8⁺ caem aos níveis normais, e a relação CD4/CD8 normaliza-se em seis meses.

A progressão para fibrose pulmonar não é completamente compreendida na PH, embora o TGF- β e o fator de necrose tumoral α , produzidos pelos macrófagos alveolares, pareçam estar envolvidos.

Desde que apenas uma fração dos indivíduos expostos desenvolve PH, a sua associação demons-

trada com tipos específicos de HLA não é surpreendente, bem como o polimorfismo do gene promotor do fator de necrose tumoral α .⁽¹⁵⁾

Patologia

As biópsias pulmonares na PH mostram inflamação intersticial crônica com infiltração de plasmócitos, mastócitos, histiócitos e linfócitos, usualmente com granulomas não necrotizantes mal formados. A pneumonia intersticial apresenta-se como uma pneumonia inespecífica, com aparência temporal uniforme, inicialmente distribuindo-se nas regiões peribronquiolares. Na fase aguda pode haver edema intra-alveolar e intersticial. Bronquiolite obliterante ou bronquiolite obliterante com pneumonia em organização em áreas focais são freqüentes e às vezes predominantes no material biopsiado.

Granulomas não necróticos, mal definidos e pobremente circunscritos podem ser encontrados (em torno de 50% dos casos) e situam-se, geralmente, no interstício peribronquiolar, o que ajuda na diferenciação com sarcoidose e beriliose. Nesta os granulomas são bem formados, agrupados, e seguem a distribuição linfática pulmonar (subpleural, peribrônquica). Além disso, não há bronquiolite e tampouco pneumonia intersticial.

Fibrose intersticial é freqüentemente presente, em extensão variável. Em fases avançadas, áreas de faveolamento podem ser observadas. Os granulomas podem estar ausentes, mas, se presentes, têm grande importância diagnóstica. Na forma crônica o quadro histológico pode ser semelhante ao da pneumonia intersticial usual.

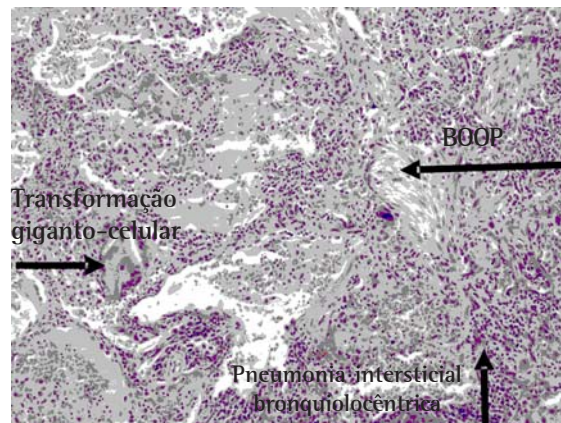


Figura 2 - Achados histológicos característicos de pneumonite por hipersensibilidade
BOOP: bronquiolite obliterante com pneumonia em organização

TABELA 1

Padrões Histopatológicos da pneumonite de hipersensibilização (99 casos)

Padrões histopatológicos	% de pacientes
Clássico	50
Pneumonia/Fibrose intersticial Peribronquiolar	4/13
NSIP	16
Bronquiolite constritiva	6
Pneumonia organizante	5
DAD	3
PIU	2

NSIP: pneumonia intersticial não específica; DAD: dano alveolar difuso; PIU: pneumonia intersticial usual. Estudo de 1.250 casos de doenças intersticiais, sendo 187 de pneumonite por hipersensibilização.

Alguns achados histológicos podem ser considerados diagnósticos ou altamente sugestivos de PH, embora deva ser feita correlação com os dados clínicos (Figura 2 e Tabela 1). Três achados histológicos podem ser considerados diagnósticos desta entidade: pneumonia intersticial crônica temporalmente uniforme com predomínio peribronquiolar; granulomas não necróticos e/ou acúmulo de histiócitos epitelióides; e focos de bronquiolite obliterante. Achados altamente sugestivos são representados por pneumonia intersticial crônica associada a granulomas e/ou histiócitos epitelióides, mas sem bronquiolite obliterante.⁽¹⁶⁾

O encontro de pneumonia intersticial não específica, especialmente com bronquiolite obliterante e/ou predominância peribronquiolar, deve ser aceito como diagnóstico na presença de exposição relevante.⁽¹⁷⁾ Em torno de 20% dos casos a pneumonia intersticial inespecífica é a forma de apresentação histológica. A importância dessa diferenciação histológica reside em sua resposta a agentes imunossupressores, à semelhança do que sucede com a forma idiopática (dados não publicados).

Macrófagos xantomizados são freqüentemente observados na luz alveolar. São indicativos de bronquiolite e são inespecíficos.

Achados clínicos

A apresentação clínica pode ser aguda, subaguda ou crônica, de acordo com as características biológicas do agente inalado, a intensidade e a freqüência da exposição, a gravidade da resposta imunológica do paciente e as seqüelas da reação inflamatória.

A forma aguda é semelhante a um quadro gripal. Os sintomas iniciam-se quatro a oito horas após a exposição em indivíduos sensibilizados e incluem febre, mialgias, cefaléia, mal estar, tosse e dispnéia. Pode haver recuperação espontânea, mas os episódios podem ser recorrentes sempre que o antígeno é inalado. Esta forma pode resultar em diagnóstico equivocado de pneumonias de repetição se a história ambiental/ocupacional não for detalhada. Em indivíduos expostos a pássaros com a forma aguda, a exposição é em geral grande, significando normalmente exposição a maior número de animais.

Ao exame físico estertores bilaterais podem ser detectados. Os achados laboratoriais são de pouco auxílio. A prova de função pulmonar usualmente revela distúrbio restritivo e a gasometria, hipoxemia arterial.

Os achados radiológicos têm correlação pobre com a intensidade dos sintomas e com as alterações funcionais e de troca gasosa. Freqüentemente, estas alterações são extensas apesar de poucos achados radiológicos aparentes ou mesmo da inexistência de alterações radiológicas. O achado tomográfico mais comum é o de alterações em vidro despolido (até 75% dos casos). Nódulos centrolobulares mal definidos, refletindo bronquiolite, são característicos e devem sugerir o diagnóstico, especialmente se combinados com áreas lobulares de aprisionamento de ar e áreas de vidro despolido (Figura 3).⁽¹⁸⁾

A forma subaguda resulta de uma exposição menos intensa, mas contínua, a antígenos inalados, usualmente, no ambiente doméstico, como a exposição a pássaros em gaiolas. Os principais sintomas são dispnéia aos esforços, fadiga, tosse com expectoração mucóide, anorexia, mal estar e perda de peso. A tomografia computadorizada de alta resolução mostra nódulos centrolobulares, opacidades em vidro despolido, aprisionamento de ar lobular (melhor evidenciado em expiração) e alterações fibróticas leves. Opacidades em vidro fosco e nódulos usualmente indicam lesões reversíveis (Figura 3).

Na forma crônica, o principal sintoma é a dispnéia ao exercício. Baqueteamento digital pode ser encontrado e sugere progressão, mesmo afastada a exposição.⁽²⁸⁾ Na tomografia computadorizada de alta resolução os achados podem ser superponíveis aos encontrados na fibrose pulmonar idiopática, mas a possibilidade de PH deve ser considerada na presença de (Figura 3):⁽¹⁹⁾ grasnidos à

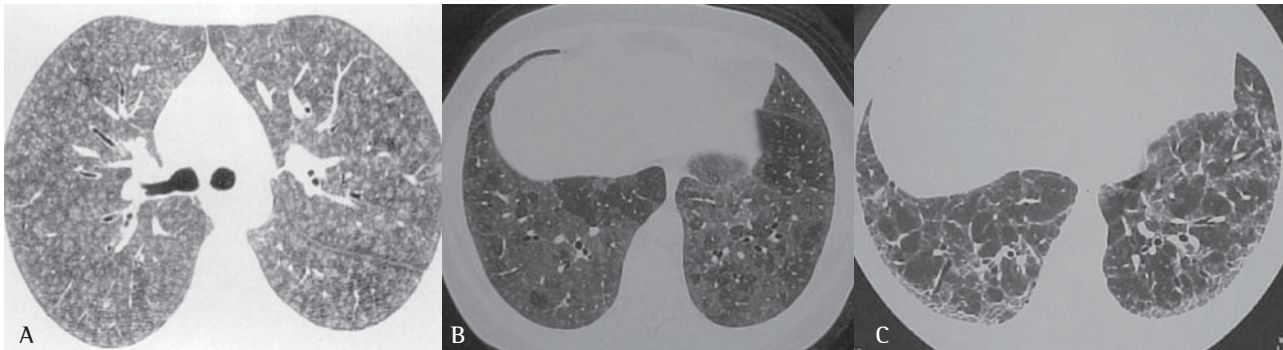


Figura 3 - Achados tomográficos comuns na pneumonite por hipersensibilidade. A) Nódulos centrolobulares disseminados - pneumonite por hipersensibilidade aguda; B) Opacidades em vidro-fosco e aprisionamento de ar lobular - pneumonite por hipersensibilidade subaguda; C) Fibrose - pneumonite por hipersensibilidade crônica

ausculta (*squawks*), que são sons musicais breves teleinspiratórios, indicativos de bronquiolite; acometimento preferencial de lobos superiores, ou em terços médios (embora a PH também possa predominar em lobos inferiores); achados associados de nódulos centrolobulares, ou áreas de vidro despolido fora das áreas de fibrose, ou diversas áreas de aprisionamento de ar lobular; presença de faveolamento não apenas subpleural (faveolamento é observado na forma crônica em 50% dos casos); exposição ambiental de interesse (este achado não é conclusivo isoladamente).

A Tabela 2 mostra os padrões encontrados em uma série de casos de PH na Universidade Federal de São Paulo, em comunicação pessoal de um dos autores.

Os achados funcionais na PH são os usualmente observados nas doenças difusas: restrição, hipoxemia que se acentua com o exercício, hipocapnia e redução da capacidade de difusão do monóxido de carbono. A capacidade de difusão do monóxido de carbono normal não exclui o diagnóstico. Hi-

perresponsividade brônquica é demonstrada em vários casos.

Não há correlação entre alterações funcionais e gravidade ou prognóstico da PH. Pacientes com acentuada redução da capacidade vital e da capacidade de difusão do monóxido de carbono podem se recuperar completamente, enquanto outros com disfunção leve podem evoluir para fibrose.

Nas fases aguda ou subaguda com exacerbação, pode-se afastar o paciente do ambiente suspeito e realizar teste de função pulmonar, capacidade de difusão do monóxido de carbono e gasometria arterial, e a seguir submetê-lo a nova exposição. A demonstração de piora funcional significativa corrobora o diagnóstico.

Achados laboratoriais

Os achados no lavado broncoalveolar variam com o estágio da doença, agentes desencadeantes e tempo de cessação da exposição.⁽²⁰⁻²¹⁾ Após 48 horas de exposição, quadro característico de linfocitose (tipicamente 40% a 80%) é observado.⁽²²⁾

A maioria dos pacientes com PH tem anticorpos demonstráveis (tipicamente IgG, mas também IgM e IgA) ao agente desencadeante. O problema central é a capacidade do teste para detectar anticorpo no soro de pacientes com PH.^(2,23) Desde que as preparações antigênicas não são padronizadas, o encontro de um painel negativo não exclui o diagnóstico. Anticorpos séricos estão também presentes em muitos indivíduos expostos sem doença, em níveis semelhantes aos encontrados em pacientes com PH. Assim, a presença de anticorpos indica exposição e sensibilização, mas não necessariamente doença. Em criadores de pássaros, a prevalência de

TABELA 2

TCAR de tórax na pneumonite por hipersensibilidade (99casos)

Achados tomográficos	Nº. de pacientes/%
Vidro fosco	75
Fibrose	66
Padrão em mosaico	40
Nódulos centrolobulares	39
TCAR	4

TCAR: tomografia computadorizada de alta resolução. Estudo de 1.250 casos de doenças intersticiais, sendo 187 de pneumonite por hipersensibilidade.

anticorpos aos antígenos aviários situa-se entre 30% e 60%. Além disso, os níveis de anticorpos tendem a declinar depois de cessada a exposição, de modo que pacientes com a forma crônica podem não ter anticorpos demonstráveis.

Existe captação aumentada do gálio 67 em pulmões de pacientes com PH ativa. Este exame é útil em indivíduos sintomáticos, expostos, mas com tomografia computadorizada de alta resolução normal.

Critérios diagnósticos

A PH é pouco diagnosticada por diversas razões: a história ocupacional e ambiental não é analisada de rotina em pacientes com queixas respiratórias; os sinais e sintomas são inespecíficos; o radiograma e mesmo a tomografia computadorizada de alta resolução e os testes de função pulmonar podem ser normais. Além disso, não existem critérios diagnósticos para as doenças subaguda e crônica, que sejam aceitos universalmente.⁽²⁴⁻²⁵⁾

O diagnóstico é feito pela associação de diversos achados: exposição identificada por história, especialmente se o afastamento resulta em melhora clínica e o contato em piora ou surgimento de sintomas (em nosso meio, pássaros e mofo visível são os maiores fatores de exposição); achados clínicos, radiológicos e funcionais compatíveis. A tomografia computadorizada de alta resolução é de grande utilidade se revelar duas ou três opacidades em vidro despolido, nódulos centrolobulares ou perfusão em mosaico (fibrose pode ser, no entanto, a imagem predominante); o lavado broncoalveolar pode apresentar linfocitose, usualmente com relação CD4/CD8 baixa e presença de mastócitos e plasmócitos; a histopatologia pode ser compatível ou conclusiva, com granulomas mal formados, não caseosos, pneumonia intersticial com predomínio peribronquiolar, bronquiolite ou fibrose. A biópsia com achados característicos pode ser conclusiva isoladamente.

Um estudo recente⁽²⁶⁾ sugeriu que, na presença de exposição a um agente potencial, a presença de anticorpos precipitantes, episódios recorrentes de sintomas, estertores inspiratórios ao exame físico, sintomas após quatro e oito horas da exposição e perda de peso são preditivos para o diagnóstico. Quando todos estes sintomas e sinais estavam presentes o valor preditivo positivo foi de 98%. Esse estudo, entretanto, utilizou como padrão ouro o lavado broncoalveolar e os achados na tomografia,

associados à exposição, o que resulta em raciocínio diagnóstico circular. Os achados de biópsia não foram considerados como padrão ouro.

Tratamento e prognóstico

O afastamento do agente usualmente resulta em regressão da doença, especialmente nas formas agudas. Em casos com insuficiência respiratória aguda, o uso de corticosteróides por duas ou três semanas pode acelerar a recuperação.

O reconhecimento do antígeno desencadeante é crítico, visto que seu não afastamento impede freqüentemente a resposta ao tratamento, mesmo com corticosteróides. Às vezes isto significa afastamento do ambiente doméstico ou do trabalho, especialmente se a doença é progressiva e fibrosante.

Pessoas que criam pássaros muitas vezes relutam em livrar-se deles. Mesmo com o afastamento, a recuperação pode não estar assegurada, já que altos níveis de antígenos podem ser detectados no ambiente por períodos prolongados de tempo após a remoção dos animais e limpeza ambiental.⁽²⁷⁾

A forma crônica pode ser progressiva mesmo com o afastamento do fator causal. Nestes casos, cursos prolongados de corticosteróides orais são muitas vezes necessários.

O prognóstico varia consideravelmente em cada tipo de PH. Em geral, exposições relativamente baixas e de longo prazo parecem se associar com pior prognóstico, enquanto que exposições intermitentes em curto prazo se associam com prognóstico melhor. No México, onde a prevalência de PH se assemelha à encontrada em nosso meio (baixa e contínua exposição a pássaros domésticos), a mortalidade é de 30%, após cinco anos.⁽²⁸⁾ Infelizmente, vários pacientes em nosso meio são diagnosticados na fase crônica, não previamente reconhecida, com fibrose pulmonar e anormalidades funcionais irreversíveis depois de cessada a exposição.

Prevenção e controle

Os procedimentos de prevenção e controle podem ser direcionados ao indivíduo ou para a coletividade. Assim, a remoção do trabalhador da exposição, sabidamente desencadeadora da doença, é de caráter obrigatório, pois na maioria das vezes resolve o problema. Apesar da simplicidade da medida corretiva, usualmente ela não é executada, ou por recusa do indivíduo, por mau entendimento ou explicação insuficiente do motivo do afastamento,

ou simplesmente pela condição de não haver alternativa de emprego. A utilização de equipamento de proteção individual, geralmente, é de baixa eficiência por razões inerentes à implementação desses procedimentos. As medidas de proteção respiratória coletivas devem ser implementadas quando a presença de fontes de contaminação dos postos de trabalho forem qualificadas e quantificadas, objetivando a redução ou, desde que possível, a eliminação do agente agressor. Geralmente essas medidas exigem investimentos e planejamento estratégico de execução, sendo, freqüentemente, descartadas pelos empregadores.

A avaliação médica periódica desses trabalhadores, especialmente daqueles com sintomas respiratórios persistentes e de possível correlação com antígenos conhecidos, é fundamental para o rápido reconhecimento dessa doença que, mesmo tendo boa resposta terapêutica com o uso de corticóide sistêmico na fase aguda e subaguda, pode apresentar recorrência ou agravamento de suas manifestações, especialmente se considerarmos a possibilidade de reexposições conhecidas ou inadvertidas e a suscetibilidade imunológica individual.⁽²⁹⁾

Sintetizando, sempre que possível, o agente causal deve ser identificado, a implementação de medidas que reduzam ou eliminem a exposição deve ser realizada, e programas de vigilância são necessários para que se possa assegurar um ambiente de trabalho adequado e que promova a identificação precoce de eventuais casos novos. No mesmo sentido, programas educativos que visem ao efetivo esclarecimento sobre os riscos inerentes a essas exposições são necessários, de forma a conscientizar o trabalhador da necessidade do seu entendimento e participação no equacionamento do problema.

TUBERCULOSE COMO DOENÇA OCUPACIONAL

A tuberculose é uma doença milenar. Causada pelo *Micobacterium tuberculosis* ou bacilo de Koch, acompanha o homem praticamente desde sua origem. A característica de transmissibilidade aerógena fez com que a doença, durante os processos de urbanização do mundo, ganhasse força, estendendo-se de forma importante pelas populações. Esses processos sociais coincidiram com as primeiras ondas epidemiológicas da doença na idade moderna. Trata-se de uma doença com caracte-

rísticas epidemiológicas sujeitas a condicionantes sociais. A melhoria das condições de vida das populações, nos países desenvolvidos, colocou-a sob controle no pós-guerra. Entretanto, nos países chamados em desenvolvimento e nos efetivamente pobres, a tuberculose permanece, até hoje, como um dos maiores problemas de saúde pública.⁽³⁰⁻³¹⁾

Contemporaneamente, os movimentos migratórios de populações de países pobres para os de primeiro mundo levam de volta os bacilos para perto das populações mais ricas, até então distantes da doença, desde seu controle, a partir da década de 1950.

O surgimento da pandemia da síndrome da imunodeficiência adquirida, fator que se acresce ao anterior, foi um fenômeno fundamental para facilitar o adoecimento dos cidadãos dos países ricos, mudando o panorama epidemiológico da doença.⁽³²⁾

Tudo isso, aliado à perda do conhecimento no manuseio da tuberculose e às características da atenção médica aos portadores de tuberculose nestes países, fundamentalmente hospitalar, trouxe conseqüências óbvias no aumento da possibilidade de transmissão institucional.

Não tem este texto a pretensão de esgotar a discussão sobre a característica ocupacional da tuberculose. Existem textos que tratam do assunto de forma mais aprofundada.⁽³³⁻³⁴⁾ O que se pretende é manter acesa a discussão, entre a comunidade de profissionais de saúde e autoridades responsáveis pelo controle da tuberculose no país, para um entendimento mais claro da característica ocupacional da tuberculose entre nós e para a adoção de medidas para se minimizar o risco.

Questões epidemiológicas para reflexão

O Brasil, a exemplo dos outros países em desenvolvimento, tem situação epidemiológica de gravidade intermediária no mundo. Dados do Plano Nacional de Controle da Tuberculose revelam uma estimativa de prevalência da ordem de 50 milhões de infectados, com coeficiente de incidência (média entre os estados) de 50/100.000, com cerca de 9.000 casos novos por ano e perto de 6.000 óbitos. A distribuição dos casos é heterogênea, alternando-se áreas com taxas de incidência muito baixa, com áreas que se aproximam dos países africanos e asiáticos mais pobres.⁽³¹⁾

De qualquer maneira, temos, de maneira geral, um terço de nossa população infectada pelo baci-

lo. Para o estudo da tuberculose como doença ocupacional, este fator é importante, pois o profissional de saúde tem, no mínimo, a mesma chance da população geral de chegar infectado aos postos de trabalho. Este fator sempre deve ser considerado durante a avaliação médica inicial de um trabalhador que ingressa na área da saúde.

Há que se respeitar aqui, além disso, a diferença das taxas de infecção prévia, que provavelmente existe, entre os profissionais com diferentes situações socioeconômicas, e que deve ser considerada nas discussões epidemiológicas sobre o tema.

Além disso, consideração importante, e sobre a qual pouco se tem estudado, é a diferença do risco relativo de adoecimento entre populações de alta e baixa prevalência de tuberculose, quando expostas a risco ocupacional de infecção. Isto é de grande importância na caracterização do risco ocupacional do profissional brasileiro em relação ao de outros países, particularmente aqueles com menor prevalência da doença.

Tuberculose como doença ocupacional

A preocupação com a infecção dos profissionais de saúde existe desde as primeiras décadas do século XX. Inúmeros estudos, feitos com a metodologia de sua época, atestam o risco maior de infecção entre os profissionais de saúde, quando comparados à população geral, em taxas variáveis, mas absolutamente significativas. Os trabalhos de Heimbeck, de 1936, talvez tenham sido o primeiro alerta à comunidade científica para a possibilidade de adoecimento ocupacional por tuberculose.⁽³⁵⁾ Entre estes profissionais incluem-se os estudantes de profissões relacionadas à saúde (medicina, enfermagem, serviço social, etc.) que, a evoluírem em seus aprendizados, dos módulos teóricos para os práticos, vêem aumentados seus índices de positividade ao teste tuberculínico.

Com a epidemia da síndrome da imunodeficiência adquirida, a tuberculose tornou-se mais frequente entre os profissionais da saúde, exigindo um planejamento para o efetivo controle da doença, através das políticas públicas de saúde, abrangendo os aspectos epidemiológicos, da patogênese, médico-legais, regulamentações e medidas de proteção, entre outros tópicos relevantes.⁽³⁴⁾

Com o controle da tuberculose nos países desenvolvidos, a preocupação com a doença reduziu sobremaneira e, com isto, também a discussão so-

bre o risco ocupacional de aquisição da doença, a ponto de vários trabalhos mostrarem diferença negligenciável entre os profissionais de saúde e a população geral.⁽³⁶⁾ Atualmente, o reconhecimento da tuberculose de provável origem ocupacional, além dos procedimentos rotineiros para a sua caracterização, pode ser realizado através do método do DNA fingerprinting, cuja utilização tem permitido a identificação da tuberculose em grupos específicos da população geral com evidências da mesma fonte de infecção.⁽³⁷⁻³⁸⁾ Como exemplo, citamos uma descrição de caso em que um atendente de unidade de cirurgia torácica desenvolveu tuberculose. Duas possibilidades foram aventadas. Ele ajudou um cirurgião, que após ter realizado uma pleurectomia, adquiriu tuberculose primária, cuja micobactéria isolada era idêntica à encontrada nos fragmentos da ressecção pleural. Outra possível contaminação pode ter ocorrido durante uma assistência de ressuscitação cardiopulmonar de um paciente com provável tuberculose ativa.⁽³³⁾

Em nosso meio, poucos são os estudos sobre as taxas de infecção e adoecimento por tuberculose dos profissionais da saúde, no sistema prisional e em albergues e asilos. Entretanto, há evidências de que elas são superiores às da população geral. A dimensão do risco varia com os fatores genericamente discutidos acima, mas também com a situação epidemiológica da região, características da instituição de saúde, perfil de clientela, tipo de trabalho desenvolvido pelo profissional e condições de segurança adotadas no ambiente laboral.

Numa avaliação realizada em um hospital geral, foi observada uma taxa de 56% de reatividade ao teste tuberculínico e adoecimento por tuberculose quatro vezes maior que na população em geral, especialmente entre os funcionários diretamente envolvidos com o atendimento direto dos pacientes.⁽³⁹⁾

Em 1985, definiu-se, para uma instituição de referência no atendimento a pacientes com tuberculose na cidade de São Paulo (SP), a importância do tempo de exposição na possibilidade de contágio e encontraram-se taxas crescentes de reatividade ao teste tuberculínico, quanto maior o tempo de trabalho. Entre os profissionais com mais de cinco anos de trabalho, 100% eram reatores ao teste tuberculínico. Foram, à época, identificados três casos de adoecimento entre os profissionais, dois dos quais com atendimento a tuberculosos

também em outros serviços, fora da instituição na qual o estudo foi realizado.⁽⁴⁰⁾

Em outro estudo, realizado na cidade de Uberlândia (MG), os autores evidenciaram um aumento significativo das taxas de infecção em profissionais expostos ao contato com doentes de tuberculose, em relação a funcionários não expostos de um hospital de ensino.⁽⁴¹⁾

Numa avaliação dos profissionais de um hospital geral em São Paulo, que os estratificou em alto e baixo risco para infecção e os comparou a profissionais de condição socioeconômica semelhante, mas sem vínculo com o hospital, foram observadas taxas de viragem tuberculínica altas (55,5%). Não houve diferença significativa entre os três grupos estudados, e sugeriu-se, como responsável pelos achados, além da exposição ocupacional, também a exposição comunitária.⁽⁴²⁾

Embora com alguns resultados controversos, há um bom conjunto de evidências que justificam a consideração da característica ocupacional da tuberculose, obviamente respeitadas as particularidades do país.

Populações e situações de risco

A caracterização dos profissionais da saúde como os de maior risco de infecção ocupacional pela tuberculose é clara. Vale a lembrança, também, dos trabalhadores em laboratórios com espécimes potencialmente contaminados, trabalhadores em presídios, asilos e albergues e tratadores de animais em regiões onde o controle sanitário não é adequado.⁽³³⁾

Além disso, trabalhadores da extração e industrialização de minérios com exposição à sílica, portadores do vírus da imunodeficiência humana, neoplasias, micoses profundas, usuários de medicamentos imunossuppressores, entre outras situações, têm maior risco de infecção pelo *M. tuberculosis*, conforme relatos de vários estudos específicos.^(34,36,43)

Entre os trabalhadores da saúde, a estratificação dos riscos depende da característica de cada instituição. Assim, quanto mais especializado o atendimento aos pacientes com doenças infecto-contagiosas maior será o risco de infecções.

Dentro de cada instituição, os setores em que os profissionais tenham maiores contatos com os pacientes, ou com espécimes respiratórios deles advindos, deverão ser considerados como os de maior risco. Como a dinâmica da atenção a estes

pacientes é diferente em cada serviço de saúde, vale aqui ressaltar a enorme importância que tem a criação de comissões ou grupos de avaliação e acompanhamento dos riscos de infecção nas instituições de saúde.⁽⁴⁴⁾

Para hospitais ou estruturas ambulatoriais de grandes dimensões e demanda, o ideal é que haja comissões locais para a tarefa. No caso dos hospitais, estas comissões podem estar vinculadas às comissões de controle das infecções hospitalares. Para unidades pequenas, as secretarias municipais e estaduais devem propor comissões regionais que executem a estratificação dos riscos, a proposição e acompanhamento das melhores medidas preventivas possíveis e a avaliação inicial e acompanhamento dos profissionais de saúde desde seu ingresso na unidade.

Estas comissões regionais, dentro de suas possibilidades, podem se responsabilizar também pela vigilância e orientação de outros serviços de risco, públicos ou privados, sob sua jurisdição geográfica.

Problemas e pontos a serem abordados e implementados

Entendemos como oportuna, face às evidências epidemiológicas da origem ocupacional da tuberculose, a implementação das medidas preventivas da sua transmissão entre os trabalhadores com possibilidade de exposição, especialmente os profissionais da saúde, sistema prisional, albergues e asilos e de atividades agrícolas.⁽⁴⁵⁾

As medidas de bioproteção para os ambientes hospitalares estão bem fundamentadas em textos técnicos de várias origens, inclusive nacionais. Evidentemente as medidas devem ser adaptadas às condições brasileiras, tanto do ponto de vista da arquitetura diferenciada dos nossos hospitais, do clima, e da sustentabilidade técnica e econômica destas medidas, como da cultura social e médica do brasileiro. Já existem boas experiências em hospitais brasileiros, com destaque para os programas do Instituto de Infectologia Emílio Ribas e do Hospital São Paulo, entre outros.

Entre as estruturas ambulatoriais, porém, a massa crítica sobre o que ocorre ambulatorialmente quanto à infecção ocupacional ainda é pequena no Brasil. Entre outras instituições, o Instituto Clemente Ferreira da Secretaria Estadual da Saúde de São Paulo implantou, há nove anos, o programa

de vigilância à infecção tuberculosa entre seus profissionais e o Centro de Referência Prof. Hélio Fraga, do Ministério da Saúde, no Rio de Janeiro, também desenvolve interessante dinâmica de proteção aos seus profissionais.

É necessário um amplo programa de educação para os profissionais de saúde, com informações corretas e que permitam o trabalho mais seguro com os pacientes portadores de tuberculose.

Quanto à vigilância epidemiológica, a proposta é a notificação diferenciada para casos de tuberculose em profissionais de saúde. Idealmente a notificação destes casos deveria ser feita de forma a permitir o estudo específico dos parâmetros epidemiológicos entre estes profissionais, para permitir intervenções diferenciadas e mais eficientes. Estudos populacionais prospectivos envolvendo profissionais de saúde que atuem em vários níveis de atenção a pacientes portadores de tuberculose seriam possíveis com esta medida.

Faz-se necessária a definição de diretrizes para comprovação da infecção de origem ocupacional. Inclui-se aqui um banco de padrões de restriction fragment length polymorphism - RFLP para as cepas das bactérias responsáveis pelas doenças tratadas nas unidades de saúde.

Com relação à legislação, é necessária uma

definição clara e uniforme dos graus de adicionais de insalubridade devidos a estes profissionais, uma vez que esferas estaduais, federais e municipais têm avaliação diferenciada do risco ocupacional a que estão submetidos os trabalhadores.

Deve-se definir a melhor conduta para os profissionais de saúde expostos, através da uniformização dos procedimentos, com definição clara e uniforme, ainda que provisória e sujeita a alterações à luz de melhores evidências científicas, da conduta a ser seguida para os casos de suspeita de infecção ocupacional. Inclui-se aqui a adoção de algoritmos para o controle da infecção por *M. tuberculosis* entre os profissionais de saúde e de condutas para os não infectados (vacinação ou acompanhamento com quimioprofilaxia para os recentemente infectados).

Deve-se promover, para se conseguir o aumento da abrangência das medidas implementadas, a inclusão, nos procedimentos acima, de todos os profissionais que trabalham em instituições de risco para infecção por tuberculose, particularmente aquelas incluídas no sistema prisional.

Algoritmo

A Figura 4 apresenta o fluxo para a vigilância da infecção tuberculosa nos profissionais de saúde

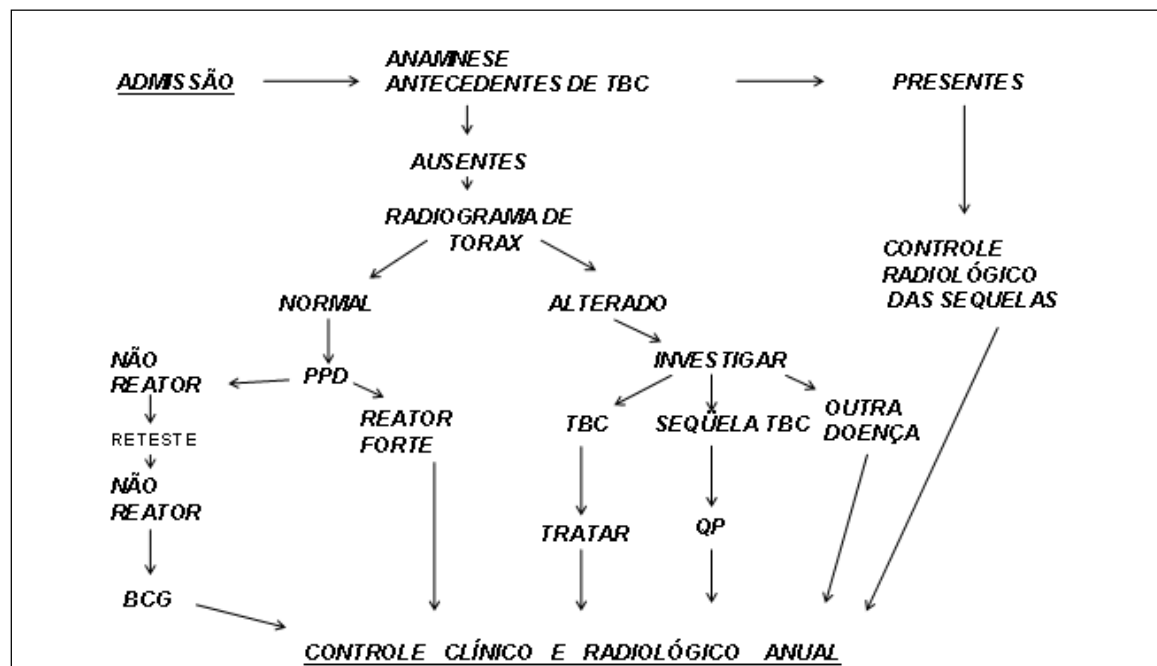


Figura 4 - Algoritmo para vigilância da infecção tuberculosa nos profissionais de saúde do Instituto Clemente Ferreira

do Instituto Clemente Ferreira. Evidentemente, o algoritmo é colocado como possível referência para aplicação em instituições ambulatoriais. Serve como proposta que deve ser adaptada à realidade de cada instituição. Ressalte-se que a conduta para os não infectados (vacinação) após o re-teste não é unânime no Brasil, tendo sido adotada, neste algoritmo, como decisão técnica da instituição.

Conclusão

Como dito no início, este texto tem o objetivo de impedir o esmorecimento da discussão sobre o risco da infecção e adoecimento ocupacionais pela tuberculose. Inúmeros pontos permanecem ainda obscuros, o que deve motivar o estabelecimento de linhas de pesquisa para seu esclarecimento.

Entretanto, é fundamental que os pontos já claros sejam abordados de maneira conseqüente e responsável pelas autoridades de saúde, com a retaguarda técnica dos profissionais habituados a lidar com a questão.

É fundamental a definição de linhas de pesquisa que permitam um conhecimento mais consistente sobre a questão no Brasil, respeitadas as particularidades próprias de cada região do país. Só isto permitirá a implantação de programas específicos e mais adequados para nossa realidade.

SARCOIDOSE

Uma pergunta extremamente provocadora é o título de um trabalho recentemente publicado: *What causes sarcoidosis?*⁽⁴⁶⁾ Seus autores discutem, baseados em revisão bibliográfica e recomendações de leitura, a etiologia da sarcoidose tendo como ponto de partida dados que derivam de numerosos estudos epidemiológicos e laboratoriais, bem como consistentes observações da sua patogênese e sua relação com a resposta imune altamente polarizada do linfócito T helper (Th-1). Dessa forma, a classificação das possíveis etiologias desta doença pode ser realizada em de origem infecciosa, por exposições ambientais e ocupacionais e por doença autoimune. Assim, a possível associação etiológica da sarcoidose com micobactérias e fungos vem sendo sugerida com base nos estudos que evidenciam a presença do ácido desoxirribonucléico de micobactérias em tecido sarcóide.⁽⁴⁷⁾ Estudos japoneses sugerem que a propionibactéria (*P. acnes*; *P. granulorum*) tenha associação etiológica com a sarcoido-

se.⁽⁴⁸⁾ A etiologia viral também é sugerida, especialmente o vírus Epstein-Barr e o herpes vírus, bem como algumas evidências de predisposição genética relacionada com a resposta imune a determinado número de patógenos microbianos.⁽⁴⁶⁾

Pretendemos, neste tópico, realizar uma abordagem fundamentalmente epidemiológica das possíveis etiologias da sarcoidose, descrevendo de forma sintética os aspectos inerentes à patogênese, aos achados clínicos, ao envolvimento de vários órgãos, história natural, prognóstico e tratamento, amplamente discutidos em outros trabalhos.⁽⁴⁹⁻⁵⁰⁾

Definição

A sarcoidose é uma doença sistêmica, de causa desconhecida, caracterizada histologicamente por granuloma não caseoso. Pode se apresentar de forma completamente assintomática, mas com anormalidades visualizadas no radiograma do tórax, e com envolvimento de múltiplos órgãos, às vezes limitando-se à forma crônica estável, com episódios de recrudescência e remissões. Pode haver o envolvimento da pele, olhos, glândulas salivares, sistema linfóide, nervoso e endócrino, coração, fígado, rim e musculatura esquelética.⁽⁴⁹⁾

Epidemiologia

Recentes avanços da imunologia e da biologia molecular permitiram um melhor entendimento da sua patogênese e identificação de prováveis agentes causais, melhorando a abordagem diagnóstica e terapêutica desta doença.

A sarcoidose tem ocorrência mundial, e afeta pessoas de todas as raças, de ambos os sexos e de todas as idades. Geralmente acomete mais os adultos jovens e certos grupos étnicos e raciais, em especial a raça negra. Nos EUA, sua prevalência é da ordem de 1 a 40 casos por 100.000 habitantes e sua incidência, ajustada por idade/ano é de 10,9/100.000 brancos e 35,5/100.000 negros.⁽⁵¹⁾

Neste contexto epidemiológico é que a hipótese de causalidade da sarcoidose associada ou decorrente da exposição ambiental ou ocupacional é apresentada e embasada em estudos multicêntricos. Destaca-se o denominado *A Case Controlled Etiologic Study of Sarcoidosis - ACCESS*, baseado em 720 casos de sarcoidose evidenciada por biópsia, cujos resultados preliminares revelaram associações positivas e negativas em relação ao risco. Entre as associações positivas destacam-se as

atividades agrícolas, o trabalho com pesticidas e inseticidas e a exposição a mofos e bolores. O consumo tabágico e a exposição a poeiras orgânicas estão entre as associações negativas. Não apresentam associação com a sarcoidose os indivíduos expostos a poeiras de madeiras, pólen de pinus, alguns metais, sílica e talco.⁽⁵²⁾

Uma série de estudos revela a necessidade de investigações futuras relacionadas com certos grupos de trabalhadores e a associação com a sarcoidose. Assim, o aparecimento desta doença entre enfermeiras sugere que a transmissão interpessoal possa ocorrer ou que deva haver exposição relacionada com algum agente ambiental.⁽⁵³⁾ Da mesma forma, a ocorrência de sarcoidose entre bombeiros que habitavam o mesmo espaço sugeriu uma exposição comum, assim como entre salva-vidas de piscinas expostos ao mesmo bioaerosol contendo contaminantes microbianos e endotoxinas.^(50,54) Outros estudos descrevem a eventual associação da sarcoidose com a exposição a poeiras ou fumos metálicos com propriedades antigênicas como o alumínio, bário, berílio, cobalto, cobre, ouro, lantânio, titânio e zircônio, sendo que a relação com o berílio é a de maior ocorrência,⁽⁵⁵⁻⁵⁶⁾ além do aparecimento de granulomas sarcóide-símiles induzidos por inalação de fibras de vidro ou de lã de rocha.⁽⁵⁷⁾

Patogênese

A causa da sarcoidose continua desconhecida devido a muitos fatores como a heterogeneidade das suas manifestações, ausência de uma definição precisa, sobreposição com outras doenças e falta de testes sensíveis e específicos para a sua caracterização. Na investigação de casos de sarcoidose, algumas associações são referidas como possível causa da inflamação granulomatosa, tais como a doença crônica pelo berílio, a pneumonite por hipersensibilidade, infecções por micobactérias ou fungos e casos de transplante de medula e do coração, sugerindo que o agente causal possa ser infeccioso. Entretanto, nenhuma identificação definitiva de causalidade foi evidenciada.⁽⁵⁰⁾ O fator genético frequentemente é citado como parte da patogênese, destacando-se a imuno-regulação, a função das células T e o reconhecimento e a apresentação dos antígenos, bem como sua associação com o risco da doença, gravidade e prognóstico.⁽⁵⁸⁾ Entre os achados imunológicos e histopatológicos, podemos observar o clássico granulo-

ma não caseoso com acúmulo de células inflamatórias mononucleares, agregado de macrófagos e células gigantes epitelióides e multinucleadas. Abundantes linfócitos T-CD4 (helper-inducer) permeiam o processo inflamatório, sendo que linfócitos CD4 e CD8, e linfócitos B em menor número, envolvem o granuloma.⁽⁵⁰⁾

Achados clínicos e critérios diagnósticos

Sendo uma doença que pode envolver vários órgãos, as manifestações clínicas variam desde pacientes assintomáticos, com achado ocasional de alterações no radiograma do tórax, até pacientes com sintomas inespecíficos como fadiga, anorexia, perda de peso e febre. Alguns podem referir dispnéia, dor retroesternal e tosse. Na fase aguda da doença, manifestações sistêmicas como o eritema nodoso, linfadenomegalia hilar bilateral e poliartalgia podem ser referidas pelos pacientes. O impacto clínico é diretamente relacionado com a extensão do comprometimento do órgão afetado. Especificamente para o sistema respiratório, frequentemente afetado mesmo quando a doença é extratorácica, o comprometimento intersticial com envolvimento bronquíolo-alveolar é o mais usual, podendo acarretar restrição dos volumes pulmonares e anormalidades nas trocas gasosas. As vias aéreas podem ser afetadas pelo envolvimento endobrônquico dos granulomas, resultando em limitação ao fluxo aéreo. O envolvimento endobrônquico da sarcoidose foi observado em quase 50% das biópsias brônquicas realizadas num grupo de pacientes com sinais de doença avançada.⁽⁵⁹⁾ Outros órgãos podem estar afetados pela doença, merecendo cuidados específicos na avaliação desses pacientes. Podemos citar, como os mais frequentes, os envoltimentos dos sistemas linfático, nervoso e endócrino, coração, pele, olhos, rins e fígado.

Tratamento

Como as manifestações clínicas da sarcoidose podem apresentar-se de formas distintas e com peculiaridades específicas do órgão envolvido, o tratamento deve ser conduzido de acordo com as particularidades de cada caso. Deve-se sempre observar a possibilidade de remissão espontânea da doença. Assim, um período de observação evolutiva, sem uso de medicamentos, deve ser considerado.

O uso de corticosteróides ainda é o principal esquema terapêutico, embora não tenhamos ensai-

os clínicos bem controlados que permitam avaliar os resultados do tratamento e prognóstico.⁽⁶⁰⁾ Suggerimos a leitura de tópicos específicos para o tratamento das várias manifestações da doença.⁽⁴⁹⁻⁵⁰⁾

DOENÇA PULMONAR CRÔNICA POR EXPOSIÇÕES AO BERÍLIO E AOS METAIS DUROS

Estas doenças são decorrentes da inalação de poeiras e fumos metálicos em atividades que utilizam estes materiais em suas linhas de produção. O berílio é um metal leve, com elevado ponto de fusão e relação entre resistência e peso e, por estas características, é largamente utilizado na indústria aeroespacial, de energia nuclear e na fabricação de rebolos especiais.

Os metais duros ou ligas metálicas são compostos de titânio, tungstênio, nióbio e vanádio, entre outros minerais, associados ao cobalto, substância considerada como superligante. Por suas características de dureza são utilizados em usinagem de peças e na produção de ferramentas e rebolos especiais. A reação pulmonar é, basicamente, devida ao cobalto uma vez que as poeiras e fumos decorrentes dos demais metais são considerados inertes. A exposição ao cobalto pode causar asma, fibrose intersticial e pneumonite por hipersensibilidade.

Assim, destacamos que a inalação dessas poeiras ou fumos metálicos podem causar doença sistêmica com manifestações clínicas e achados de imagem e histopatológicos semelhantes aos da sarcoidose.

REFERÊNCIAS

1. American Thoracic Society. Basics of occupational lung diseases, 1999 update [cassette]. In: International Conference, 1999. San Diego, California, april 23-28, 1999.
2. Selman M. Hypersensitivity pneumonitis. In: Schwarz MI, King TE, editors. Interstitial lung disease. Ontario, Canadá: BC Dekker; 1998. p. 393-422.
3. Selman M, Chapela R, Raghu G. Hypersensitivity pneumonitis: clinical manifestations, pathogenesis, diagnosis and therapeutic strategies. *Sem Resp Med*. 1993;14:353-64.
4. Suda T, Sato A, Ida M, Gemma H, Hayakawa H, Chida K. Hypersensitivity pneumonitis associated with home ultrasonic humidifiers. *Chest*. 1995;107(3):711-7.
5. McSharry C, Banham SW, Boyd G. Effect of cigarette smoking on the antibody response to inhaled antigens and the prevalence of extrinsic allergic alveolitis among pigeon breeders. *Clin Allergy*. 1985;15(5):487-94.
6. Duchaine C, Meriaux A, Brochu G, Cormier Y. Airborne microflora in Quebec dairy farms: lack of effect of bacterial hay preservatives. *Am Ind Hyg Assoc J*. 1999;60(1):89-95.
7. Rose CS. Hypersensitivity pneumonitis. In: Harber P, Schenker MB, Balmes JR, editors. Occupational and environmental respiratory disease. St Louis: Mosby-Year Book; 1996. p.201-5.
8. Corrier Y. Hypersensitivity pneumonitis. In: Hendrick DJ, Burge PS, Beckett WS, Churg A, editors. Occupational disorders of the lung: recognition, management and prevention. London: WB Saunders; 2002. p.229-39.
9. Fox J, Anderson H, Moen T, Gruetzmacher G, Hanrahan L, Fink J. Metal working fluid-associated hypersensitivity pneumonitis: an outbreak investigation and case-control study. *Am J Ind Med*. 1999;35(1):58-67.
10. Dangman KH, Cole SR, Hodgson MJ, Kuhn C, Metersky ML, Schenck P, et al. The hypersensitivity pneumonitis diagnostic index: use of non-invasive testing to diagnose hypersensitivity pneumonitis in metalworkers. *Am J Ind Med*. 2002;42(2):150-62.
11. Teixeira MFA, Assis PG, Oliveira LCL. Pneumonite por hipersensibilidade crônica análise de oito casos e revisão de literatura. *J Pneumol*. 2002;28(3):167-72.
12. Ando M, Arima K, Yoneda R, Tamura M. Japanese summer-type hypersensitivity pneumonitis. Geographic distribution, home environment, and clinical characteristics of 621 cases. *Am Rev Respir Dis*. 1991;144(4):765-9.
13. Husman T. Health effects of indoor-air microorganisms. *Scand J Work Environ Health*. 1996 ;22(1):5-13. Comment in: *Scand J Work Environ Health*. 1996;22(1):1-3.
14. Suga M, Yamasaki H, Nakagawa K, Kohrogi H, Ando M. Mechanisms accounting for granulomatous responses in hypersensitivity pneumonitis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 1997;14(2):131-8.
15. Mohr LC. Hypersensitivity pneumonitis. *Curr Opin Pulm Med*. 2004;10(5):401-11.
16. Katzenstein ALA. Immunologic lung disease. In: Katzenstein AA, Askin FB. Surgical pathology of non-neoplastic lung disease. 3th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1997. p.138-67.
17. Vourlekis JS, Schwarz MI, Cool CD, Tuder RM, King TE, Brown KK. Nonspecific interstitial pneumonitis as the sole histologic expression of hypersensitivity pneumonitis. *Am J Med*. 2002 15;112(6):490-3.
18. Hansell DM, Wells AU, Padley SP, Muller NL. Hypersensitivity pneumonitis: correlation of individual CT patterns with functional abnormalities. *Radiology*. 1996;199(1):123-8.
19. Lynch DA, Newell JD, Logan PM, King TE Jr, Muller NL. Can CT distinguish hypersensitivity pneumonitis from idiopathic pulmonary fibrosis? *AJR Am J Roentgenol*. 1995;165(4):807-11.
20. Reynolds HY. Hypersensitivity pneumonitis: correlation of cellular and immunologic changes with clinical phases of disease. *Lung*. 1988;166(4):189-208.
21. Remy-Jardin M, Remy J, Wallaert B, Muller NL. Subacute and chronic bird breeder hypersensitivity pneumonitis: sequential evaluation with CT and correlation with lung function tests and bronchoalveolar lavage. *Radiology*. 1993;189(1):111-8.

22. Drent M, van Nierop MA, Gerritsen FA, Wouters EF, Mulder PG. A computer program using BALF-analysis results as a diagnostic tool in interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153(2):736-41.
23. Banham SW, McSharry C, Lynch PP, Boyd G. Relationships between avian exposure, humoral immune response, and pigeon breeders' disease among Scottish pigeon fanciers. *Thorax*. 1986;41(4):274-8.
24. Cormier Y, Lacasse Y. Keys to the diagnosis of hypersensitivity pneumonitis: the role of serum precipitins, lung biopsy, and high-resolution computed tomography. *Clin Pulm Med*. 1996;3:72-7.
25. Schuyler M, Cormier Y. The diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. *Chest*. 1997;111(3):534-6. Comment on: *Chest*. 1997;111(3):813-6.
26. Lacasse Y, Selman M, Costabel U, Dalphin JC, Ando M, Morell F, Erkinjuntti-Pekkanen R, Muller N, Colby TV, Schuyler M, Cormier Y; HP Study Group. Clinical diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 15;168(8):952-8. Comment in: *ACP J Club*. 2004;140(3):81. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(8):909-10.
27. Craig TJ, Hershey J, Engler RJ, Davis W, Carpenter GB, Salata K. Bird antigen persistence in the home environment after removal of the bird. *Ann Allergy*. 1992;69(6):510-2.
28. Perez-Padilla R, Salas J, Chapela R, Sanchez M, Carrillo G, Perez R, et al. Mortality in Mexican patients with chronic pigeon breeder's lung compared with those with usual interstitial pneumonia. *Am Rev Respir Dis*. 1993;148(1):49-53.
29. Duchaine C, Grimard Y, Cormier Y. Influence of building maintenance, environmental factors, and seasons on airborne contaminants of swine confinement buildings. *AIHAJ*. 2000;61(1):56-63.
30. World Health Organization. Global tuberculosis control. WHO report. Geneva: World Health Organization; 2001.
31. Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Tuberculose - Guia de Vigilância Epidemiológica. Brasília: Ministério da Saúde; 2002.
32. Barnes PF, Bloch AB, Davidson PT, Snider DE Jr. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*. 1991;324(23):1644-50. Comment in: *N Engl J Med*. 1991;325(26):1882-4.
33. Burge PS. Tuberculosis. In: Hendrick DJ, Burge P.S, Beckett WS, Churg A, editors. *Occupational disorders of the lung*. London: WB Saunders; 2002. p.257-63.
34. Markowitz SB, editor. *Occupational Medicine: Tuberculosis in the workplace*. Philadelphia: Hanley & Belfus; 1994. (State of the Art Reviews, 9)
35. Heimbeck J. Tuberculosis in hospital nurses. *Tubercle*. 1936;18:97-9.
36. Raitio M, Tala E. Tuberculosis among health care workers during three recent decades. *Eur Respir J*. 2000;15(2):304-7.
37. Jereb JA, Klevens RM, Privett TD, Smith PJ, Crawford JT, Sharp VL, et al. Tuberculosis in health care workers at a hospital with an outbreak of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Arch Intern Med*. 1995;155(8):854-9.
38. Bifani PJ, Plikaytis BB, Kapur V, Stockbauer K, Pan X, Lutfey ML, et al. Origin and interstate spread of a New York City multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* clone family. *JAMA*. 1996;275(6):452-7. Comment in: *JAMA*. 1996;275(6):487-9.
39. Jafferian PA, Morrone LC, Santos MAS. Frequencia da tuberculose entre funcionários de uma instituição de assistência médica e os resultados parciais de um programa de controle. *Rev Bras Saúde Ocup*. 1977;5(1):30-3.
40. Melo FAF, Afiune JB. Tuberculose: uma doença ocupacional. Infecção, adoecimento e proteção dos profissionais de saúde em serviço de atenção à tuberculose. *Bol Pneumol Sanit*. 1995;3:56-68.
41. Costa e Silva RD, Ferreira MS, Gontijo Filho PP. Risco de tuberculose para profissionais de saúde em hospital de ensino com pacientes infectados pelo HIV: infecção, "boosting" e teste tuberculínico em duas etapas. In: V Congresso Brasileiro de Controle de Infecção Hospitalar, 1996. Anais. Rio de Janeiro.
42. Mathiasi Neto PA. Prevalência da infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* em profissionais de saúde do Hospital São Paulo, de acordo com o local de trabalho [tese]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 1998.
43. Brasil. Ministério da Saúde. Doenças Relacionadas ao Trabalho. Manual de Procedimentos para os serviços de saúde. Brasília, DF: Editora MS; 2002. (Série A. Normas e Manuais Técnicos). Saúde
44. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. II Consenso Brasileiro de Tuberculose. Diretrizes Brasileiras para Tuberculose 2004. *J Bras Pneumol*. 2004;30(Supl 1):S2-56.
45. Gonçalves MJPR, Andrade BJ, Ethel Filho J. Medidas preventivas da transmissão da tuberculose em trabalhadores da saúde. In: Terra Filho M, Fernandes ALG, Stibulov R, organizadores. *Pneumologia Atualização e Reciclagem*. 4a ed. São Paulo: Vivaldi; 2001. p.1-5.
46. Moller DR, Chen ES. What causes sarcoidosis? *Curr Opin Pulm Med*. 2002;8(5):429-34.
47. Hance AJ. The role of mycobacteria in the pathogenesis of sarcoidosis. *Semin Respir Infect*. 1998;13(3):197-205.
48. Ishige I, Usui Y, Takemura T, Eishi Y. Quantitative PCR of mycobacterial and propionibacterial DNA in lymph nodes of Japanese patients with sarcoidosis. *Lancet*. 1999;354(9173):120-3.
49. Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(2):736-55.
50. Newman LS, Rose CS, Maier LA. Sarcoidosis. *N Engl J Med*. 1997;336(17):1224-34. Erratum in: *N Engl J Med*. 1997; 337(2):139. Comment in: *N Engl J Med*. 1997;337(11):789-90; author reply 791. *N Engl J Med*. 1997;337(11):789; author reply 791. *N Engl J Med*. 1997;337(11):790-1. *N Engl J Med*. 1997 ;337(11):790; author reply 791.
51. Rybicki BA, Major M, Popovich J Jr, Maliarik MJ, Iannuzzi MC. Racial differences in sarcoidosis incidence: a 5-year study in a health maintenance organization. *Am J Epidemiol*. 1997;145(3):234-41. Comment in: *Am J Epidemiol*. 1998;148(1):100-1.
52. Design of a case control etiologic study of sarcoidosis (ACCESS). ACCESS Research Group. *J Clin Epidemiol*. 1999;52(12):1173-86.
53. Edmondstone WM. Sarcoidosis in nurses: is there an association? *Thorax*. 1988;43(4):342-3.

54. Prezant DJ, Dhala A, Goldstein A, Janus D, Ortiz F, Aldrich TK, Kelly KJ. The incidence, prevalence, and severity of sarcoidosis in New York City firefighters. *Chest*. 1999;116(5):1183-93.
55. Newman LS. Metals that cause sarcoidosis. *Semin Respir Infect*. 1998;13(3):212-20.
56. Fireman E, Haimsky E, Noiderfer M, Priel I, Lerman Y. Misdiagnosis of sarcoidosis in patients with chronic beryllium disease. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2003;20(2):144-8.
57. Drent M, Bomans PH, Van Suylen RJ, Lamers RJ, Bast A, Wouters EF. Association of man-made mineral fibers exposure and sarcoidlike granulomas. *Respir Med*. 2000;94(8):815-20.
58. Dohi M, Yamamoto K, Masuko K, Ikeda Y, Matsuzaki G, Sugiyama H, et al. Accumulation of multiple T cell clonotypes in lungs of healthy individuals and patients with pulmonary sarcoidosis. *J Immunol*. 1994;152(4):1983-8.
59. Bjermer L, Thunell M, Rosenhall L, Stjernberg N. Endobronchial biopsy positive sarcoidosis: relation to bronchoalveolar lavage and course of disease. *Respir Med*. 1991;85(3):229-34.
60. Selroos O. Treatment of sarcoidosis. *Sarcoidosis*. 1994;11(1):80-3.