

Ministério da Saúde
Fundação Oswaldo Cruz
Escola Nacional de Saúde Pública
Centro de Estudos da Saúde do Trabalhador e Ecologia Humana

BUSCA DE MARCADORES INFLAMATÓRIOS
IL-1 β , IL-6 e TNF α
EM TRABALHADORES EXPOSTOS A POEIRAS MINERAIS

Hermano Albuquerque de Castro

Março/2000

Ministério da Saúde
Fundação Oswaldo Cruz
Escola Nacional de Saúde Pública
Centro de Estudos da Saúde do Trabalhador e Ecologia Humana

BUSCA DE MARCADORES INFLAMATÓRIOS

IL-1 β , IL-6 e TNF α

EM TRABALHADORES EXPOSTOS A POEIRAS MINERAIS

Orientadora 1 – Anamaria Testa Tambellini
Orientador 2 – Antônio Ruffino Netto

Hermano Albuquerque de Castro

Tese apresentada na Escola
Nacional de Saúde Pública –
FIOCRUZ para obtenção de título
de doutor em saúde Pública

Março/2000

“SE VOCÊ ENVENENA SEU PATRÃO UM POUCO CADA DIA, ISTO É CHAMADO DE CRIME; SE SEU PATRÃO ENVENENA VOCÊ UM POUCO CADA DIA, ISTO É CHAMADO DE LIMITE DE TOLERÂNCIA”

DR. JAMES P. KEOGH
M.D. UNIVERSIDADE DE MARYLAND
(PRÊMIO PÓSTUMO DA AMERICAN PUBLIC HEALTH ASSOCIATION -
1999)

À MINHA COMPANHEIRA MÁRCIA, PELA BELA E DÓCIL CONTRIBUIÇÃO NESTE
TRABALHO.

AO MEU FILHO HERMANO, QUE CONTINUE A BRILHAR O MEU CAMINHO.

ÀS MINHAS FILHAS, SHEILA E CARLA, MAS UMA VEZ PERDÃO PELAS HORAS
DE AUSÊNCIA.

AOS MEUS PAIS PELO CUIDADO E ZÊLO DURANTE A MINHA TRAJETÓRIA.

AO HERMANO CASTRO, PAI, TODO O CARINHO E AMOR, POR TUDO QUE FEZ
PELA JUSTIÇA, PELA PAZ E PELO BEM DA HUMANIDADE.

AGRADECIMENTOS

À Professora Dra. Anamaria Testa Tambellini, cuja orientação firme, segura, inteligente e sempre com muita paciência contribuiu para a construção desta tese.

Ao Professor Dr. Antonio Ruffino Netto, orientador e amigo, uma referência para mim na área da Pneumologia Sanitária.

Ao Professor Dr. Alfred Lemle, pelos ensinamentos e estímulos ao longo dos anos.

Ao Professor Dr. Eduardo Pamplona Bethlem, Professor Dr. Eduardo Algranti, Dra. Maria Helena B. de Oliveira e a Dra. Fernanda Giannasi pelo partilhamento de idéias.

Ao Dr. Luiz Carlos Correia Alves pelo companheirismo e contribuição na avaliação radiológica e funcional dos trabalhadores do ambulatório.

À equipe de trabalho Mariza Helena V. do Amaral, Ivonete Ferreira dos Santos, Jacyara Provenciano, Patrícia Canto, Genésio Vicentin, Eliane Ramos, Aline Marinho pela competência no trabalho e pelo carinho dedicado aos trabalhadores.

À equipe do laboratório, Jeferson José Oliveira da Silva e Ana Cristina S. Pereira, pela inestimável contribuição nos exames laboratoriais deste trabalho.

À coordenação do CESTEh, Carmem Luíza Cabral Marinho, Maria Cristina R. Guilam e Wanda D'Acri Soares pelo apoio e compreensão nos momentos de dificuldade.

Aos funcionários da secretaria do CESTEh, na figura de Gioconda V. Padrenosso Bengaly e de Mônica Rocha B. Marques pela receptividade, apoio e carinho durante o meu doutoramento.

Ao Miguel Henrique de Carvalho, pela contribuição na seleção de trabalhadores participantes do projeto, a minha eterna gratidão.

Aos funcionários do setor de radiologia do Hospital Evandro Chagas/FIOCRUZ pelo cuidado com os nossos trabalhadores.

Aos mentores da Pesquisa Estratégica da ENSP/FIOCRUZ que viabilizou financeiramente o desenvolvimento deste projeto.

Aos trabalhadores, José, Jorge, Dona Rosa e todos os que freqüentam nosso serviço, que mesmo na diversidade nos ensina a beleza de viver.

Ao Francisco José de Carvalho (in memoriam) pela sabedoria e luta dedicada à causa operária.

A todos os meus amigos, pela paciência que tiveram comigo, dividindo as tristezas e alegrias de nossas vidas.

ABREVIACÕES

FGF – FATOR DE CRESCIMENTO DE FIBROBLASTO

GM-CSF – FATOR DE ESTIMULAÇÃO DE MACRÓFAGO GRANULOCÍTICO

IFN – INTERFERON

IGF – FATOR DE CRESCIMENTO INSULÍNICO

IL - -INTERLEUCINA

IL-1 ra – RECEPTOR ANTAGONISTA DE INTERLEUCINA 1

LPS – LIPOPOLISACARÍDEO

MCP – PEPTÍDIO QUIMIOTÁXICO DE MONÓCITO

PDGF – FATOR DE CRESCIMENTO DERIVADO DE PLAQUETAS

PGE – PROSTAGLANDINA

s TNFR – RECEPTOR SOLÚVEL DE TNF

TGF – FATOR DE CRESCIMENTO

TNF – FATOR DE NECROSE TUMORAL

TNFR - RECEPTOR DE FATOR DE NECROSE TUMORAL

CVF – CAPACIDADE VITAL FORÇADA

VEF1 – VOLUME EXPIRATÓRIO FORÇADO NO PRIMEIRO SEGUNDO

LISTA DE QUADROS E FIGURAS

Quadros	Página
1 - Classificação das doenças pulmonares ocupacionais.....	11
2 - Classificação das pneumoconiose	13
3 - Resposta aos agentes inaláveis de acordo com o local de ação	15
4 - Principais fontes e atividades atribuídas às citoquinas	59
5 - Citoquinas liberadas pelos macrófagos ou monócitos incubadas com sílica e/ou asbesto	69
6 - Presença de IL-1 β , IL-6 ou TNF no soro ou no lavado bronquico alveolar (LBA) de trabalhadores expostos à sílica ou ao asbesto	69

Figura	Página
1 - Desenho esquemático sobre o princípio metodológico para determinação das citoquinas.....	83

LISTA DE TABELAS

Tabelas	Página
1 Distribuição da população estudada por faixa etária de acordo com a exposição	86
2 Distribuição por sexo na população estudada de acordo com o tipo de exposição.....	87
3 Distribuição do hábito tabágico na população estudada apresentando os ex-fumantes	87
4 Alteração radiológica no grupo de pacientes expostos à sílica ou ao asbesto e no grupo não exposto	88
5 Valor de p para o teste t das médias de CVF, VEF1, VEF1/CVF entre grupo não exposto e o grupo de pacientes expostos à sílica e ao asbesto	89
6 Médias, desvio padrão e valor de p (Mann-Whitney) das dosagens de citoquinas entre grupo de pacientes expostos e grupo não exposto	90
7 Médias, desvio padrão e valor de p (Mann-whitney) das dosagens de citoquinas entre grupo não exposto e o grupo de pacientes expostos à sílica	91
8 Médias, desvio padrão e valor de p (Mann-Whitney) das dosagens de citoquinas entre grupo não exposto e exposto ao asbesto	92
9 Médias, desvio padrão, e valor de p (Mann-Whitney) das dosagens de citoquinas entreos pacientes com pneumoconiose (alteração radiológica) e todos os indivíduos com radiografia normal	93
10 Médias, desvio padrão e valor de p (Mann-Whitney) das dosagens de citoquinas no grupo exposto (sílica e asbesto) de acordo com a categoria radiológica	94
11 Médias, desvio padrão, e valor de p (Mann-Whitney) das dosagens de citoquinas nos pacientes expostos à sílica de acordo com a presença ou ausência de alteração radiológica compatível com silicose	95
12 Médias, desvio padrão, e valor de p (Kruskall-Wallis) das dosagens de citoquinas nos pacientes expostos à sílica de acordo com a categoria radiológica	95
13 Médias, desvio padrão, e valor de p (Mann-Whitney) das dosagens de citoquinas nos pacientes expostos ao asbesto de acordo com a presença ou ausência de alteração radiológica compatível com asbestose	96
14 Médias, desvio padrão, e valor de p (Kruskall-Wallis) das dosagens de citoquinas nos pacientes expostos ao asbesto de acordo com a categoria radiológica	96

SUMÁRIO

RESUMO	i
ABSTRACT	ii
1 - INTRODUÇÃO	1
2 – REVISÃO E ANÁLISE BIBLIOGRÁFICA	8
2.1 EXPOSIÇÃO ÀS POEIRAS MINERAIS E AS DOENÇAS RESPIRATÓRIAS	9
EPIDEMIOLOGIA DAS PNEUMOCONIOSES	16
SILICOSE	21
ASBESTOSE	29
2.2 A INFLAMAÇÃO E O PULMÃO	38
PATOGENIA DA SILICOSE	44
PATOGENIA DA ASBESTOSE	50
2.3 AS CITOQUINAS	53
AS CITOQUINAS E AS PNEUMOCONIOSES	64
3 - OBJETIVOS E HIPÓTESES	71
4 - METODOLOGIA	72
4.1 SELEÇÃO DA AMOSTRA	73
4.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	75
4.3 AVALIAÇÃO DOS TRABALHADORES	76
4.3.1 QUESTIONÁRIOS	76
4.3.1.1 IDENTIFICAÇÃO E CARACTR. PESSOAIS	76
4.3.1.2 QUESTIONÁRIO DE SINTOMAS E DOENÇAS RESPIRATÓRIAS	77
4.3.1.3 HISTÓRIA OCUPACIONAL	77
4.3.1.4 HISTÓRIA CLÍNICA	78
4.3.2 EXAME FÍSICO	78
4.3.3 EXAME RADIOLÓGICO	78
4.3.4 ESPIROMETRIA	79
4.3.5 EXAMES LABORATORIAIS	81
4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA	84
5 - RESULTADOS	85
CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO ESTUDADA	86
INDICADORES DE LESÃO/MORBIDADE	88
ANÁLISE DAS CITOQUINAS	90
6 - DISCUSSÃO	98
7 - CONCLUSÕES	110
8 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	112
9 – ANEXOS	123

1 - INTRODUÇÃO

Este trabalho é fruto da experiência profissional realizada ao longo dos últimos 13 anos, quando se iniciou a atividade de busca de casos de pneumoconioses no Estado do Rio de Janeiro. Até aquele momento as informações sobre as pneumopatias ocupacionais eram pontuais e sem fluxo para a informação epidemiológica das doenças respiratórias relacionadas ao trabalho. O Estado do Rio de Janeiro formalizou uma comissão técnica de pneumopatias ocupacionais em 1992, quando se iniciou uma certa organicidade para o fluxo da informação epidemiológica. A partir deste momento, aumenta o fluxo de trabalhadores com queixas respiratórias para os diversos centros de referência no Estado do Rio de Janeiro (Castro, 1995).

A pneumoconiose, particularmente a silicose e a asbestose, torna-se uma patologia importante nestes serviços, principalmente pelo aumento da morbidade e em alguns casos pelo aumento da mortalidade, como nos trabalhadores de jato de areia (Ferreira, 1995; Castro, 1995). Tal fato chamou a atenção para a compreensão do processo de adoecimento no aspecto biológico, sanitário e epidemiológico.

Com o intuito de chamar a atenção para o problema das pneumoconioses, este trabalho procurou ressaltar a importância desta patologia no contexto sanitário e epidemiológico, visando fornecer um panorama sucinto para a saúde pública, no que diz respeito às duas mais importantes pneumoconioses, a silicose e a asbestose. Como o objeto principal deste estudo relaciona-se com o processo inflamatório pulmonar e o papel dos biomarcadores, foi também revisado este tema ao longo do trabalho.

Esta introdução abordou algumas questões relacionadas ao impacto do diagnóstico das pneumopatias ocupacionais na rede pública de saúde, a importância do diagnóstico e suas dificuldades, o que justifica, em parte, a busca de novos biomarcadores para a elucidação de casos de doentes pneumoconióticos.

As pneumopatias ocupacionais têm se constituído num tópico importante na pneumologia, não só pelo o aumento da frequência de casos diagnosticados na rede pública, mas também pela persistência nos ambientes de trabalho de condições que favorecem elevada exposição a poeiras minerais nas linhas de produção.

No Brasil, desde a década de 70, quando este problema ganhou maior relevância, alguns estudos têm buscado associação da poluição ambiental com patologias pulmonares e com a mortalidade dela derivada, podendo-se mencionar Loureiro e cols. (1976), Lemle e cols. (1979), os quais estudaram essa associação em relação à morbidade e Penna & Duchiate (1991), que estudaram a mortalidade pulmonar no Rio de Janeiro associada à poluição ambiental.

No plano internacional, encontra-se com maior frequência publicações, além de métodos e normas relacionadas a esta problemática no terreno da saúde pública (CDC/USA, 1996). Podendo-se citar, entre as normas e métodos de controle, as publicações “Hazard Prevention and Control in the Work Environment: Airborne Dust (WHO, 1998) e Preventing Silicosis and Deaths in Construction Workers (CDC/USA, 1996). Menciona-se, também, pela sua importância no desenvolvimento do método epidemiológico aplicado a esse campo, os estudos de Jones (1991), Hoz & Parker (1998), Korn e cols. (1987).

Aqui, no Estado do Rio de Janeiro, o fato do Sistema Único de Saúde (SUS) assumir o Programa de Saúde do Trabalhador (PST/RJ) e a criação de serviços específicos voltados para esse campo do trabalho em saúde pública, constitui avanço importante e patamar para o seu desenvolvimento. E, no plano nacional, a publicação do “Manual de Normas para o Controle das Pneumoconioses” (MS, 1997), representa instrumento importante para orientação dos trabalhos.

Nesse contexto, o PST/RJ em colaboração com outras instituições de pesquisa ensino e serviço, como FIOCRUZ, UFRJ, UERJ, UNIRIO e outros, têm procurado se constituir numa rede de referência para o SUS, no diagnóstico e aplicação de procedimentos terapêuticos para as pneumopatias profissionais. Assim, o problema da pneumoconiose, entre os trabalhadores expostos às poeiras minerais, se insere no programa sanitário referente às doenças pulmonares no Estado do Rio de Janeiro. Entretanto, ainda são poucos os centros de prevenção, diagnóstico e tratamento existentes em nosso Estado, e além disso, as pesquisas e os projetos sanitários, na área da Saúde do Trabalhador envolvendo as doenças respiratórias ocupacionais, são escassos.

O estudo, que ora se apresenta, foi desenvolvido em um dos centros já citados do Rio de Janeiro, em ambulatório de pneumologia ocupacional, onde se realizam atividades no campo da prevenção, diagnóstico, tratamento e readaptação de trabalhadores expostos a poeiras minerais. O ambulatório iniciou suas atividades em 1992, atendendo a demanda sindical de trabalhadores expostos à sílica, no processo de jateamento de areia nos estaleiros do Estado do Rio de Janeiro. Posteriormente, a demanda se diversificou e passou-se a atender trabalhadores expostos a outras poeiras, em diversas linhas de produção. A partir de 1994, iniciou-se uma demanda da indústria têxtil, de trabalhadores expostos ao asbesto, nesta atividade fabril. Atualmente, o serviço constitui-se em um programa de pneumologia ocupacional e conta com um ambulatório servido por profissionais especializados em pneumologia e capacitação nas áreas de fisiopatologia e leitura radiológica para pneumoconioses. O total de atendimentos realizados por ano encontra-se em torno de 1600 trabalhadores expostos a poeiras, gases, fumos e vapores em diversos setores industriais. A rotina ambulatorial de atendimento é composta por uma avaliação clínica, radiológica e

funcional, acrescido de história ocupacional detalhada. Conta-se ainda com profissionais de áreas técnicas, que contribuem para avaliações de processo de trabalho, avaliações ambientais e abordagem social.

A tentativa de compreender o processo de doença, parte das indagações realizadas dentro deste contexto de atendimento aos trabalhadores. O que mais chama a atenção no processo de adoecimento, do ponto de vista biológico, é o quadro inflamatório pulmonar apresentado pelos trabalhadores expostos, tanto os doentes com silicose ou asbestose, quanto os sintomáticos, ainda que, sem diagnóstico definido. Entendendo que o substrato da doença se dá nesta matrix inflamatória, no contexto da interação bioquímica do material de exposição (por exemplo: a sílica ou asbesto) e o parênquima pulmonar do indivíduo que reage, é que a busca de biomarcadores se coloca, enquanto questão elucidativa do processo biológico.

O atual desafio é reconhecer a doença em sua fase inicial. O tempo para a visualização do granuloma na radiologia pode ser longo (Begin, 1988). Provavelmente, alterações celulares, bioquímicas e funcionais devem anteceder o aparecimento da imagem radiológica. Portanto, novos e antigos métodos de investigação devem ser avaliados com a finalidade de diagnosticar, precocemente, a doença, impondo-se o afastamento imediato do trabalhador da exposição ocupacional (Becketi, 1997; Rosenberg, 1997).

Neste campo, a epidemiologia tem desenvolvido pesquisas permitindo dar visibilidade às doenças e sua relação com o ambiente e a ocupação. Algumas vezes, o faz sem abordar o conhecimento dos mecanismos celulares e biológicos ou eventos intervenientes no processo de adoecimento (Wagener, 1997). É neste cenário que os estudos biomoleculares na área ocupacional ganham expressão, procurando demonstrar o papel dos biomarcadores no diagnóstico precoce, no contexto saúde-trabalho-ambiente.

Ao longo dos anos, o papel dos biomarcadores tem sido cada vez mais incorporado pela epidemiologia molecular ocupacional (Shulte, 1996). A epidemiologia molecular pode ser definida como “a incorporação de medidas dos eventos fisiológicos, celulares e moleculares na pesquisa epidemiológica” (Shulte, 1996). Estas medidas são referidas com marcadores biológicos ou biomarcadores. O biomarcador, enquanto ferramenta para diagnóstico, pode distinguir entre doentes e não doentes ainda na fase celular da alteração biológica, podendo ser capaz de quantificar as diferenças da suscetibilidade interindividual. Em outras palavras, a presença de biomarcadores poderia explicar por que em uma exposição similar, no mesmo grupo de trabalhadores, alguns adoecem e outros não (Vine, 1990).

As dosagens de interleucinas atualmente têm se constituído como uma das possibilidades de adoção de um novo instrumento para o diagnóstico precoce e acompanhamento das pneumoconioses, havendo também possibilidades futuras de tratamento, como uma nova arma para paralisar o processo de fibrose pulmonar.

Resumindo, cada vez mais aumenta o número de casos de pneumoconiose, visto que medidas de controle não são implementadas ou o são com implementação deficiente. Assim, a silicose e a asbestose têm se tornado problema de saúde pública em todos os países que não conseguem controlar o ambiente de exposição, ou eliminando ou minimizando o risco.

Neste sentido, nosso trabalho se propôs a desenvolver um estudo de citocinas que possam funcionar como biomarcadores em uma população ambulatorial demandada por sindicatos e serviços de medicina ocupacional das empresas. É possível que estas citocinas possam se tornar excelentes biomarcadores de efeito para os trabalhadores expostos a poeira de sílica ou ao asbesto ou, então, servir para acompanhamento de doentes ambulatoriais, funcionando como marcadores de gravidade nestes pacientes. Portanto, este projeto é o início de uma linha de pesquisa a ser implantado em centros de referência em pneumologia ocupacional.

Considerando, por um lado as citocinas como biomarcadores da reação inflamatória, em indivíduos expostos a poeiras minerais, este estudo se realizou em trabalhadores expostos a duas poeiras distintas, a sílica e o asbesto. Considerando, por outro lado que se trata de duas patologias não idênticas no plano fisiopatológico, compreende-se a necessidade de ter que se realizar uma revisão, seguida de análise bibliográfica bastante complexa e diversificada, como consta no item 2: REVISÃO E ANÁLISE BIBLIOGRÁFICA.

Em um primeiro momento, no subitem 2.1 sob o título de “Exposição a poeiras minerais e doenças respiratórias”, procurou-se realizar uma breve revisão sobre a doença silicose e asbestose, destacando-se pontos como a definição da doença, características epidemiológicas, fatores desencadeantes da patologia, critérios diagnósticos, quadro clínico, radiológico e funcional. Esta revisão visou trazer o que se tem de atualidade no que diz respeito às duas doenças, ressaltando-se aspectos inerentes ao processo de trabalho, no sentido de diminuir ou eliminar o risco, reduzindo assim o número de trabalhadores doentes, mas principalmente os aspectos diagnósticos e as ferramentas utilizadas para o acompanhamento destes pacientes. A estrutura deste subitem foi composta inicialmente por uma abordagem geral das doenças pulmonares relacionadas com o trabalho e o ambiente, a seguir o papel da radiologia no diagnóstico geral das pneumoconioses, a classificação de acordo com o agente etiológico e os fatores considerados importantes para o adoecimento. Uma breve revisão sobre a epidemiologia geral das pneumoconioses no Brasil e no mundo, privilegiando a silicose e a asbestose. Foi abordada a doença silicose, ressaltando o papel da exposição e algumas ações de prevenção, a forma de apresentação clínica, as características radiológicas e a função pulmonar também foram objeto de revisão e análise. Alguns estudos sobre a associação com outras patologias, principalmente a tuberculose, bem como a relação da doença silicose com o fumo e suas repercussões funcionais, farão parte do quadro de informações. Finalizando a

silicose, foram recolhidas informações sobre a mortalidade desta doença e o aumento de risco de óbitos por câncer nos portadores de silicose.

Na doença asbestose foi mantida a mesma estrutura da silicose, entretanto, existem algumas diferenças no processo patológico da doença, o que nos força a modificar um pouco a sua abordagem. Alguns instrumentos, pouco utilizados no diagnóstico da pneumoconiose, no caso da asbestose, em alguns momentos, tornam-se importantes, como por exemplo a tomografia computadorizada de alta resolução. Aliado a isto, o asbesto é uma fibra com potencial cancerígeno maior do que a sílica e ainda pode causar danos pleurais. Em função disto, foi acrescentado um subitem sobre câncer e o asbesto, destacando-se o mesotelioma.

No item 2.2 sob o título de “A INFLAMAÇÃO E O PULMÃO” foram descritos os principais mecanismos do processo inflamatório pulmonar, ressaltando o envolvimento celular e fornecendo um panorama geral do papel de algumas substâncias químicas envolvidas no processo inflamatório e os principais mecanismos de defesa frente ao agente agressor. A descrição da patogenia da silicose foi feita de forma mais detalhada tendo por objetivo fornecer elementos para a análise do papel do biomarcador no processo da doença silicose. Este processo patogênico envolve a participação de macrófagos, neutrófilos, fibroblastos e outras células de defesa. A presença das substâncias químicas que surgem durante o processo são consequências das interações celulares e bioquímicas, próprias da reação inflamatória. Foi traçado o caminho patogênico desde a inalação da sílica até a formação do granuloma. Foi ainda abordado fator individual importante para a resposta inflamatória e patogênica. Algumas das considerações feitas para a silicose também o foram para a asbestose, mantendo-se a mesma estrutura descritiva no tópico da patogenia.

O item 2.3 denominado “AS CITOQUINAS” tem por finalidade apresentar e descrever o seu papel no contexto das relações bioquímicas, que envolvem o processo de resposta inflamatória. É necessário conhecer o que representam as citocinas nos processos biológicos e como definir o seu papel dentro deste contexto. Verificar-se-á que existem inúmeras citocinas, com papéis diferenciados e, às vezes, antagônicos. Algumas informações sobre as citocinas mais conhecidas e estudadas foram fornecidas, mas foi focado principalmente o aspecto relevante ao papel de biomarcador.

Após a abordagem das pneumopatias ocupacionais de acordo com o que foi exposto acima, seguir-se-ão os itens sobre os objetivos e hipóteses, metodologia, resultados, discussão e conclusões deste estudo.

2 - REVISÃO E ANÁLISE

Para atender a estas finalidades, optou-se por realizar uma revisão bibliográfica, privilegiando o quadro epidemiológico atual das pneumoconioses, elegendo particularmente a silicose e a asbestose, por se tratar das mais importantes e serem objetos de estudo neste trabalho. A seguir foi feita uma revisão sobre o processo inflamatório pulmonar, levando-se em conta a patogenia das duas doenças em foco. Apresentar-se-á em subitem separado um detalhamento das citocinas, em particular a interleucina 1(IL-1), a interleucina 6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral (TNF , do inglês Tumor Necrosis Factor), ressaltando-se o papel destas substâncias no processo inflamatório pulmonar e, a seguir, no processo inflamatório específico das pneumoconioses

2.1 A EXPOSIÇÃO E AS DOENÇAS RESPIRATÓRIAS

A doença pulmonar produzida por poeira foi mencionada por Agrícola em 1556 e descrita em detalhes por Van Diemerbroeck nos cortadores de pedras, em 1672 (apud, Ziskind, 1976). Bernardino Ramazzini, em 1713 (Ramazzini,1972), escreveu um livro que o imortalizou, *De morbis artificum diatriba* - o que lhe valeu o epíteto de "Pai da Medicina do Trabalho" – no qual aponta, em vários capítulos, as doenças respiratórias relacionadas as atividades do trabalho. No primeiro capítulo - A doença dos mineiros - o autor se refere à asma causada pelos fumos metálicos, a tísica dos mineiros e outras doenças respiratórias. Neste mesmo capítulo faz referência aos escritos de Hipócrates, que descreve muito bem a figura do metalúrgico: "O homem do metal tem o hipocôndrio direito saliente, baço grande, baixo ventre dilatado e algo duro, dificuldades respiratórias, cor pálida e o joelho esquerdo sujeito a repetidas doenças"; tantos males viu o "Divino Preceptor" naquele metalúrgico, afirma Ramazzini, antevendo o que o mundo moderno, com toda a tecnologia, às vezes tem dificuldade de ver. Em tempos e lugares onde o trabalho era a possibilidade de sobrevivência, poucas informações têm-se a respeito de proteção aos trabalhadores, mas no capítulo dos mineiros, menciona-se a utilização de máquinas pneumáticas para purificar o ar ambiente confinado e poluído pelas emanações desprendidas dos minerais. Capítulos se seguem com menção às doenças respiratórias: doença dos douradores, doença dos estanhadores, doença dos que trabalham com enxofre e outros.

Zenker, em 1866 (apud, Mendes, 1990), denominou as afecções relacionadas às poeiras de pneumoconiose e o nome específico para a silicose foi dado por Visconti, em 1870 (apud, Casey, 1981). Em 1900, o patologista londrino Montague Murray descreveu a condição que conhecemos, hoje, como asbestose (apud, Casey, 1981), e Fahr, em 1906,

descreveu a presença de corpos asbestóticos ou corpos ferruginosos em trabalhadores expostos ao asbesto ou amianto (Craighead, 1987).

A inalação de poeiras minerais ou inorgânicas pode causar alteração no interstício pulmonar, conhecido como pneumoconiose. A sílica e o asbesto são os mais importantes exemplos desta categoria. As poeiras inorgânicas têm um potencial de fibrogenicidade e determinam uma reação inflamatória que pode evoluir para a fibrose do parênquima pulmonar. As poeiras com estas características são denominadas fibrogênicas. As que não apresentam potencial fibrogênico, podem também causar dano no parênquima, sem, entretanto, levar à fibrose, como, por exemplo, o ferro. Estas são denominadas doenças respiratórias não fibrogênicas (Doll, 1983). Os materiais orgânicos (fungos, bactérias, etc.), por sua vez quando inalados, podem produzir alterações nas vias aéreas, cujas bases fisiopatológicas são bastante distintas das já referidas anteriormente, sendo a asma ocupacional e a bronquite ocupacional, exemplos desta categoria (Mordana, 1992).

Neste trabalho foram abordadas as doenças relacionadas ao asbesto e à sílica. Entre as doenças causadas ou associadas à inalação da sílica livre temos a silicose, tuberculose pulmonar, bronquite industrial e outras (ATS, 1992). A bronquite crônica pode surgir em função da exposição à sílica, mas é indistinguível individualmente da bronquite crônica causada pelo hábito tabágico. Além da asbestose, uma série de doenças pode estar relacionada ao asbesto: doença da pleura, câncer de pulmão, mesotelioma e outras relacionadas à alteração de fluxos pulmonares.

O quadro 1 mostra um modelo de classificação das doenças pulmonares ocupacionais, baseada em critério histopatológico e de acordo com o tipo específico de exposição/agentes que as provocam.

Quadro 1 - Classificação das doenças pulmonares ocupacionais

I. Doença pulmonar intersticial.
A. Pneumoconioses.
1. Fibrogênica (sílica, asbestos, silicatos).
2. Não fibrogênica (ferro, bário).
II. Alterações de vias aéreas.
A. Irritação das vias aéreas superiores (formaldeído).
B. Bronquite industrial (poeira de carvão).
C. Edema de laringe (amônia).
D. Asma ocupacional alérgica (tolueno, diisocianato, madeira vermelha).
E. Asma ocupacional não alérgica (síndrome da disfunção reativa).
F. Bronquiolite obliterante (dióxido de nitrogênio).
G. Bissinose (algodão, linho).
III. Distúrbios alveolares.
A. síndrome da angustia respiratória do adulto (fosgênio).
B. Pneumonite química (fumos de metais, cádmio).
C. Doença granulomatosa (alveolite alérgica extrínseca).
D. Síndrome da poeira tóxica orgânica.
E. Febre dos fumos (fumos de metais e polímeros de fumos).
IV. Doenças infecciosas pulmonares.
A. Ambiente interno "Indoor" (<i>Legionella</i> , tuberculose).
B. Ambiente externo "Outdoor" (histoplasmose, anthrax).
V. Câncer de pulmão.
A. Broncogênico (asbesto, éter bis-clorometil).
B. Pleural – mesotelioma – (asbesto).
C. Outros.
1. Nasofaringe (poeira de algodão, formaldeído).
2. Laringe (asbestos ?).

Fonte: **Pulmonary & Critical Care Medicine, 1998 ed.**, Copyright © 1998 Mosby-Year Book, Inc.

O diagnóstico de pneumoconiose é feito com a *história ocupacional de exposição à poeira mineral e radiografia com imagens compatíveis com a doença*.

A história ocupacional de exposição deve ser a mais completa possível. Cronologicamente, deve-se listar todos os empregos, o início do primeiro trabalho, incluindo, se possível, datas. A identificação das substâncias utilizadas nos empregos precisa ser catalogada e, se houver condições, deve ser confrontada com a avaliação ambiental ou recuperação histórica das avaliações qualitativas e quantitativas. Determinar a relação da exposição com o início dos sintomas faz parte da abordagem diagnóstica das doenças respiratórias ocupacionais. Avaliar melhoras do quadro pulmonar com o afastamento da exposição, principalmente nos finais de semana e férias, são pontos importantes da história clínica para a definição da doença ocupacional.

No caso da pneumoconiose, além da história ocupacional soma-se a informação radiológica. A radiografia é classificada de acordo com os padrões radiológicos da OIT/80 (ILO, 1980).

A radiografia é classificada quanto à profusão de lesões e o tipo de lesão (ILO, 1980). Quanto à profusão das lesões no parênquima pulmonar, estas são divididas em categorias de 0 a 3, que por sua vez são subdivididas em mais 3 como vemos a seguir:

0/- , 0/0 e 0/1 - radiografias consideradas normais. A classificação 0/1 já apresenta pequenas opacidades, porém insuficientes para o diagnóstico.

1/0, 1/1, 1/2, 2/1, 2/2, 2/3, 3/2, 3/3, 3/+ - categorias em escala crescente de profusão. Na categoria 1, a profusão é baixa, suficiente para o diagnóstico, porém são lesões localizadas. Na categoria 2, ocorre um início de alteração no desenho vascular. Na categoria 3, a vasculatura pulmonar está inteiramente alterada. Chama-se de pneumoconiose grau 1 quando a categoria é 1, e assim sucessivamente.

Quanto ao tipo, estas são classificadas em opacidades redondas ou regulares e lineares ou irregulares. Utilizam-se duas letras separadas por uma barra.

As opacidades regulares são: p - diâmetro médio inferior a 1,5 mm

q - diâmetro médio entre 1,5 e 3,0 mm

r - diâmetro médio entre 3,0 e 10,0 mm

As opacidades irregulares são: s - espessura média inferior a 1,5 mm

t - espessura média entre 1,5 e 3,0 mm

u - espessura média entre 3,0 e 10,0 mm

As grandes opacidades são maiores do que 1 cm de diâmetro e são classificadas pelas letras A, B e C, de acordo com o tamanho da massa ou sua extensão na ocupação de espaço no pulmão.

De acordo com este critério, a radiografia é classificada como pneumoconiose quando a classificação está acima de 1/0 (ILO, 1980).

Apenas em raros casos, quando a história de exposição é incompatível ou a imagem radiológica não se apresenta com características de doença intersticial, o trabalhador é submetido à biópsia pulmonar. Sugere-se biópsia pulmonar em algumas situações, tais como: história de exposição com dispnéia aos esforços e/ou estertores crepitantes de bases com Raios-X e TC normais; história de exposição insuficiente para o grau de alterações radiológicas; história ocupacional negativa, porém achados radiológicos compatíveis com exposição ao asbesto; radiologia com grau discordante da exposição e câncer de pulmão com história de exposição ao asbesto, porém sem alterações de asbestose na radiografia de tórax e na tomografia de pulmão.

As pneumoconioses podem ser classificadas de acordo com as alterações parenquimatosas produzidas pelas poeiras minerais. Optou-se pela seguinte classificação (Kido, 1994).

Quadro 2 – Classificação das pneumoconiose

Reação do tecido	Agente	Doença
Fibrose pulmonar	Sílica Cristalina	Silicose
	Asbesto	Asbestose
	Sílica cristalina + outros agentes	Pneumoconiose de poeira mista
	Talco + contaminantes	Talcose
	Cobalto + tungstênio	Pneumoconiose por metais pesados
Maculas e fibrose	Poeira de carvão	Pneumoconiose trabalhador de carvão
	Silicatos	Silicatose
Apenas Mácula	Ferro	Siderose
	Bário	Baritose
	Estanho	Estanhose
	Sb, ZrO ₂ , TiO ₂ , Cr ₂ O ₃	Pneumoconiose variada

Fonte: Kido, 1994, mod.

Além do diagnóstico baseado na história ocupacional e a radiologia compatível, não devemos perder de vista, as situações em que a história não é característica e vislumbra-se a necessidade de biópsia ou outra abordagem mais detalhada para o diagnóstico. A tomografia computadorizada de alta resolução tem buscado seu lugar na galeria de instrumentos diagnósticos das pneumoconioses (Gamsu, 1991; Aberle, 1991; Oksa, 1994; Gamsu, 1995). Existe também a possibilidade de doenças concomitantes, como doenças do colágeno e a sarcoidose quando se faz necessário diagnóstico diferencial com estas ou outras patologias.

O diagnóstico histopatológico de algumas pneumoconioses é feito com alguns achados patognomônicos, como por exemplo : nódulos silicóticos, granulomas na exposição ao talco, birefringência ao microscópio de luz polarizada e fibrose intersticial evidenciada com a presença de corpos asbestóticos (Obiol, 1985). Todos esses achados somam-se ao diagnóstico da pneumoconiose.

Neste trabalho utilizou-se para o diagnóstico da pneumoconiose a história de exposição ocupacional às poeiras minerais, tanto à sílica quanto ao asbesto, junto com imagem radiológica compatível com a pneumoconiose, de acordo com os critérios radiológicos citados.

É importante ressaltar no processo de lesão do aparelho respiratório alguns fatores para o desencadeamento da doença. O sistema respiratório possui um mecanismo de defesa

próprio, composto de barreiras mecânicas até barreiras celulares (Gordon, 1995). As partículas com diâmetros maiores de 10μ são eficientemente filtradas no nariz e na nasofaringe. As partículas menores, que ultrapassam esta barreira, são retidas nos cílios e, posteriormente, depuradas. Algumas que chegam aos alvéolos, as menores que 5 micra, chamadas também de fração respirável, são fagocitadas e depuradas ou iniciam o processo de doença pneumoconiótica (Obiol, 1985).

Considerando os fatores físicos e químicos do agente, bem como as várias características do indivíduo exposto, a resposta final do aparelho respiratório ainda vai depender do local de deposição do material inalado (Ward, 1998; Mason, 1998), e se fará de acordo com mecanismos fisiopatológicos específicos, como se pode observar no quadro 3:

Quadro 3 - Resposta aos agentes inaláveis de acordo com o local de ação

LOCAL DE AÇÃO	AGENTE	RESPOSTA	MECANISMO FISIOPATOLÓGICO
Nariz	irritantes nasais	rinite câncer nasal	mecanismo imunológico e não imunológico.
Vias respiratórias	dióxido de enxofre alergenos fumos	broncoconstrição asma irritação, tosse	mecanismo reflexo mecanismo imunológico mecanismo inflamatório
Parênquima	sílica ferro asbesto	silicose siderose asbestose	mecanismo imunológico com granulomatose

Fonte: Utell, M.J e Samet, JM, 1990; Mod.

Os agentes de risco que permanecem nas vias aéreas podem gerar agravos nos brônquios e alvéolos. Os que são fagocitados ou permanecem no interstício pulmonar geram lesões intersticiais características das pneumoconioses.

A probabilidade de adoecer depende de vários fatores: (a) dose recebida dos agentes de lesões nas regiões alvos dos pulmões, (b) suscetibilidade individual, (c) interação com outros agentes, dentre eles, o tabaco, (d) condições de vida e trabalho.

Nem todos os trabalhadores adoecem durante a exposição. Alguns passam muitos anos da sua vida produtiva expostos às poeiras, sem apresentar sintomas ou lesões que em alguns casos, vão surgir depois de cessada a exposição. É provável, que a resposta para tal fato se encontre no fator individual, capaz de conferir certa resistência ao adoecimento. Portanto, a exposição ocupacional a poeiras industriais deve ser considerada como necessária, porém não suficiente, pois, a sua simples presença não implica diretamente em doença. O fator de suficiência provavelmente está no indivíduo e/ou na sua resistência (Lapp, 1981; Schwartz, 1997).

Craighead (1988), aponta alguns fatores já aceitos e considerados importantes para o aparecimento das pneumoconioses:

a) quantidade de poeira inalada, levando-se em conta, o tempo de exposição durante a jornada de trabalho e a fração respirável da partícula. Quanto maior a concentração, maior o risco para a instalação da pneumoconiose;

b) tamanho da partícula, principalmente a proporção de partículas menores em relação à quantidade total de poeira. Somente partículas menores que 9 micra teriam influência sobre a atividade fagocitária;

c) duração da exposição. O termo "exposição" se refere à quantidade do agente ocupacional inalado. É determinado pela concentração do agente inalado e pela duração da

inalação. A exposição é o resultado da combinação de concentração e o tempo exposto, o que pode dar padrões diferentes de adoecimento. Do ponto de vista biológico, os episódios rápidos de exposição podem acarretar efeitos diferentes aos das exposições mais prolongadas e contínuas;

d) natureza química da partícula, tendo como papel central a ação química do dióxido de silício e da fibra do amianto;

e) suscetibilidade individual influenciando desde o início da doença até fibrose pulmonar, tendo o seu mecanismo até o momento pouco esclarecido. Este fator pode explicar a presença ou ausência da doença em grupos de trabalhadores sujeitos ao mesmo tempo de exposição e exercendo idêntica atividade. A suscetibilidade caracteriza-se pela falta de uniformidade na relação dose-resposta;

f) exercício aumentando diretamente a carga da exposição em função do aumento do volume-minuto. Durante o exercício ocorre um aumento do volume de poluentes inalados, em função do aumento da frequência respiratória. Além disso, impede-se a captação de poluentes pela via nasal uma vez que o trabalhador passa a fazer respiração oral. Por exemplo: durante a inalação de ozônio e de dióxido de nitrogênio, só há broncoconstrição quando a exposição é combinada ao exercício moderado, provavelmente em consequência do aumento da dose inalada.

EPIDEMIOLOGIA DAS PNEUMOCONIOSES

As doenças respiratórias ocupacionais têm sido pouco investigadas no Brasil. O pequeno número de estudos epidemiológicos dificulta a visão da magnitude do problema e da especificidade de sua forma de adoecer na coletividade, inclusive no que diz respeito a sua determinação. Dificulta o entendimento do processo de adoecimento pulmonar, bem como a utilização adequada dos meios de diagnóstico, terapêuticos e de prevenção no nível individual.

As pneumoconioses pertencem a um grupo heterogêneo de doenças, que recebem a denominação genérica de doença intersticial difusa. Existem mais de 130 doenças intersticiais. O Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos estima que 15% das doenças pulmonares sejam doenças intersticiais (Coultas, 1994), que a média de vida encontra-se em torno de quatro a seis anos após o diagnóstico e que 8.400 a 14.000 mortes são devidas a estas doenças anualmente (Mullen, 1998). Em 1988, foi realizado um estudo de registro de pacientes com doença intersticial difusa do pulmão, no Novo México, com a finalidade de estimar a incidência e a prevalência dessas doenças. Foram avaliados 10 hospitais entre outubro de 1988 a setembro de 1990, nos quais foi demonstrado um total de 2.936 casos, assim distribuídos: 460 foram validados como doença intersticial, dos quais 258 (56,1%)

foram considerados como casos prevalentes e 202 (43,9%) como casos incidentes no período. Dos casos prevalentes, 52,7% eram do sexo masculino. Neste grupo, a doença pulmonar ambiental e ocupacional (DPAO) foi a mais freqüente (20,8/100.000), sendo que no grupo feminino, o diagnóstico foi menos comum (0,6/100.000). Entre os casos incidentes, 52,5% eram do sexo masculino, a DPAO neste grupo foi de 6,2/100.000 e no grupo feminino foi de 0,8/100.000. Este trabalho mostra uma maior freqüência de DPAO entre o sexo masculino, provavelmente em função das atividades extrativas na mineração, que ocupa quase que, exclusivamente, mão de obra masculina no Novo México (Coults, 1994).

Zhang e cols. (1996) estudaram a mortalidade em uma coorte de 2.738 trabalhadores com diagnóstico de pneumoconiose simples (categoria I) em uma mina de carvão da China. Os trabalhadores foram acompanhados por um período de 8 anos e, no final do período, 3,2% dos pacientes haviam desenvolvido fibrose maciça progressiva. Os que desenvolveram fibrose progressiva apresentaram aumento da mortalidade. Neste estudo a tuberculose foi o principal fator de risco associado à morte prematura (RR 2,0 $p < 0,01$), mostrando o papel da tuberculose como uma complicação nos trabalhadores com silicose em estágio inicial.

Nos EUA, de 1968 a 1990, foram registradas mais de 6.000 mortes por silicose. Segundo o National Institute Occupational Safety Health (NIOSH, 1998), ocorreram no período de 1968 a 1994, 14.824 mortes por silicose. Embora os casos graves venham diminuindo anualmente, ainda existe um contingente elevado de trabalhadores expostos à sílica (NIOSH, 1998).

Os estudos realizados na década de 1930 e 1940, como o caso da maior fábrica de granito de Vermont no Canadá, verificaram um aumento de silicose e tuberculose entre os trabalhadores, contribuindo para acelerar as ações preventivistas nas indústrias. Em 1930, um estudo descritivo mostrou evidências da doença silicose com o ambiente de trabalho. Um programa de controle de engenharia foi iniciado e 20 anos depois apenas um caso de silicose era documentado (Wegman, 1992). As ações para as melhorias das condições ambientais e do trabalho, são necessárias e devem ser acompanhadas de estudos epidemiológicos para avaliar os seus efeitos. Segundo Wegman (1992), “o resultado ideal das medidas preventivas, no sentido clínico, é doença zero, a completa ausência de doença”.

O National Institute Occupational Safety Health (NIOSH), desde 1991 recomenda o limite de exposição em 0,05 mg/m³, que mantém o índice de silicose entre 0,3% a 0,8% (Rosenman, 1996). Os índices recomendados pela Occupational Safety Health American (OSHA) de 0,1 mg/m³ diminuem ainda mais a incidência para 0,3 – 2,7%. A legislação brasileira segue os padrões do NIOSH (Normas Regulamentadoras, 1999).

A incidência e a prevalência da silicose vêm diminuindo gradativamente em vários países (14E). Esta queda é acompanhada pelas melhorias de condições de trabalho ou com a

conseqüente abolição da poeira de sílica no ambiente de trabalho (Swaen et al., 1988), o que vem contribuindo para a erradicação da silicose no mundo (Green et al., 1989).

A asbestose e as doenças relacionadas ao asbesto têm diminuído sua freqüência nos países ditos centrais, devido à redução de fibras no ambiente ou ao seu banimento. Mesmo assim são esperados casos de doença e óbitos devido à exposição ao asbesto até os próximos 40 ou 50 anos, incluindo-se todas as doenças, tais como asbestose, câncer de pulmão, mesotelioma e outras. Segundo Markowitz (1997), espera-se quase 16.000 mortes provocadas pelo asbesto até o ano 2027, isto se o controle ambiental e ocupacional se mantiver em $0,1 \text{ f/m}^3$.

No Brasil, ainda há um número expressivo de trabalhadores expostos às poeiras fibrogênicas e não fibrogênicas, tanto nas grandes quanto nas pequenas e médias empresas. Nas pequenas indústrias, onde o controle ambiental ainda é incipiente, a tendência é o risco se elevar e o processo de adoecimento se manter. O número de casos diagnosticados e notificados é inexpressivo diante da quantidade de trabalhadores expostos.

A silicose é uma das principais pneumopatias existentes no país. Não há dados disponíveis e/ou suficientes que nos permitam estimar adequadamente a prevalência ou incidência da silicose no Brasil. Encontra-se uma série de dados de alguns centros em pneumologia e/ou em Saúde do Trabalhador, como os relatados a seguir.

Segundo dados do Instituto Nacional de Saúde no Trabalho (INST), apenas na mineração da região de Nova Lima até 1990, tinham sido diagnosticados cerca de 7.416 casos de silicose (INST, 1990). Segundo o mesmo INST, neste mesmo período havia no Brasil 8.642 casos de silicose, distribuídos entre mineração, metalurgia, cerâmica e construção civil (INST, 1990). Na região sudeste de São Paulo, em 1988, foram identificados aproximadamente 1.000 casos em trabalhadores de cerâmicas e metalúrgicas. Em 1984, Deus Filho e cols. (1984) apresentaram 24 casos de silicose entre os cavadores de poço no Piauí, e em 1995, Holanda e cols. (1995) mostraram os casos diagnosticados no período de 1986 a 1989 entre os cavadores de poço do Ceará; entre 687 cavadores de poços, a ocorrência de silicose foi de 26,4% (180 casos), com uma prevalência de silicotuberculose de 7,2% entre os que já eram silicóticos. Observou-se também elevada freqüência de óbito (34) (39,5%), o que significa uma taxa de fatalidade bastante alta. No Rio de Janeiro, especificamente na Indústria Naval, Castro e cols.(1995), encontraram 138 casos (23,6%) entre 586 radiografias de trabalhadores expostos ao jato de areia. Na Bahia, entre 1988 e 1995, foram registrados a ocorrência de 98 casos, com 37 casos de silicotuberculose, diagnosticados pelo Centro de Estudos de Saúde do Trabalhador da Bahia (CESAT) (MS, 1997).

Algumas das informações abaixo, sobre a ocorrência de silicose, foram obtidas a partir de comunicação pessoal. O SESI diagnosticou, de 1947 a 1978, 556 casos (26% de cerâmica e

27% de fundição) e a Fundacentro (SP), de 1984 a 1994, 73 casos (35% de cerâmica e 25% de fundição). No serviço do Centro de Estudos de Saúde do Trabalhador e Ecologia Humana (CESTEH) da FIOCRUZ foram diagnosticados, de 1992 a 1997, 172 casos de silicose, oriundos, principalmente, da indústria naval do Estado do Rio de Janeiro. O número de casos vem aumentando gradativamente, na medida em que se desenvolvem novos centros de referência em saúde do trabalhador. No momento, os dados são insuficientes para uma completa visão epidemiológica.

A falta de notificação e registros adequados não nos permite conhecer a extensão total das doenças produzidas pelo asbesto. O primeiro estudo brasileiro é de 1956, realizado pelo Departamento Nacional de Produção Mineral nas minas de asbesto de Nova Lima MG (apud, Mendes, 1995). Desde então, estudos isolados e esporádicos vêm sendo realizados em alguns centros de referência, na área de saúde do trabalhador e nos serviços de pneumologia. Em 1984, na região de Leme (SP), Riani (1984) analisou 14 casos de asbestose na sua tese de mestrado. Foram descritos, até o ano de 1985, cerca de 60 casos de asbestose, 1 caso de mesotelioma pleural e nenhum caso de câncer de pulmão relacionado ao amianto. No V Congresso de Pneumologia e Tisiologia do Rio de Janeiro de 1995, Ferreira et al. (1995) apresentaram estudo sobre alterações radiológicas, em 27 trabalhadores expostos ao asbesto na Indústria Naval do Rio de Janeiro, encontrando 15 casos de asbestose com pequenas opacidades irregulares (profusão > 1/0) e 9 casos de anormalidades pleurais. Em recente investigação, de 70 trabalhadores expostos ao amianto, realizada em nosso serviço de pneumologia ocupacional da FIOCRUZ, encontramos 19 casos de asbestose (profusão > 1/0) (Castro, 1997). Estudos realizados em São Paulo até março de 1997, na cidade de Osasco, apontaram, entre os 310 casos dos trabalhadores examinados na fábrica da Eternit, 38 casos de asbestose, 110 placas pleurais, 74 distúrbios ventilatórios, 24 casos de asma e bronquite, 12 espessamentos pleurais, 13 limitações crônicas de fluxo aéreo, 1 enfisema pulmonar e 120 diagnósticos normais. Nos trabalhadores da indústria Thermoid (indústria de ferro), foram diagnosticados 14 casos de asbestose com 21 casos de mesotelioma (pleural e peritonia), embora onexo causal com o amianto tenha sido relacionado em apenas três casos (Giannasi, 1997).

Alguns passos precisam ser dados no Brasil no sentido de obter as informações necessárias para as ações de controle e prevenção dessas doenças no ambiente de trabalho. A constituição de grupos de trabalhos de pneumopatias ocupacionais pelo Ministério da Saúde, as atividades da comissão técnica de pneumopatia ocupacional da secretaria de saúde do Estado do Rio de Janeiro são o início de propostas para o conhecimento destas doenças que possam conduzir as ações de controle e eliminação das doenças pulmonares ocupacionais.

SILICOSE

Neste item serão tratados temas referentes à etiologia da silicose, as principais fontes de exposição, algumas informações específicas da doença, a manifestação clínica, radiológica, funcional e, ao final, as principais patologias associadas à silicose, tais como tuberculose, doença pulmonar obstrutiva crônica, bronquite e outras.

O agente patogênico da silicose é a poeira de sílica livre (SiO₂) ou dióxido de silício, na forma cristalina. A sílica pode existir em forma livre (quartzo, areia) ou combinada com outros óxidos metálicos, formando silicatos. O quartzo é o principal agente etiológico da silicose (Obiol, 1985).

A silicose é uma doença causada pela exposição de indivíduos à sílica livre. É uma doença crônica e, freqüentemente, os sintomas surgem tardiamente. A doença caracteriza-se pela presença de alterações radiológicas, persistentes, irreversíveis e que, uma vez instaladas, podem progredir independente de nova exposição. Sintomas como dispnéia e tosse podem aparecer após a detecção da lesão radiológica. As repercussões clínicas variam desde a dispnéia leve, que progride dependendo do tipo de silicose, até o quadro grave de insuficiência respiratória. Complicações, como infecções inespecíficas e, principalmente, a tuberculose podem estar presentes neste tipo de pneumoconiose.

As principais indústrias e atividades de risco para a silicose são: mineração, diversos tipos de mineração, indústria metalúrgica, indústria naval, indústria de vidro, indústria cerâmica, pedreiras e cavadores de poços e fundições. Existem ainda outras atividades em diversas indústrias que utilizam a sílica como matéria-prima e como abrasivo.

O papel da exposição tem sido bem definido nos trabalhos que avaliam a presença da lesão de silicose entre os trabalhadores. Landrigan e cols. (1986), estudando uma fundição de ferro, em Ohio, Estados Unidos, publicaram em 1986, um trabalho mostrando que a prevalência de doentes com silicose aumentavam na medida do tempo de exposição. Este autor realizou uma avaliação em 223 trabalhadores expostos, em 1977, 1980 e 1982. 49 (22%) trabalhavam com elevado teor de sílica, 7 (3%) com moderado e 167 (75%) com baixa exposição. A prevalência aumentou, dependendo do nível de exposição, em 1,5% entre os trabalhadores empregados com menos de 20 anos e em 53% entre os trabalhadores com mais de 20 anos de trabalho.

Nos dias de hoje, em alguns países industrializados da Europa e América do Norte, esta pneumoconiose limita-se, invariavelmente, às manifestações radiológicas e não apresentando alterações funcionais pulmonares ou invalidez conseqüente à doença (Eisen, 1984, 1986 e 1995). No Brasil, a informação a respeito do real dano funcional pulmonar ainda é precária.

Segundo o *Manual de normas* (MS, 1997) para controle das pneumoconioses do Ministério da Saúde, 1997, o risco da silicose existe quando há mais de 7,5% de sílica livre na

fração de poeira respirável ou quando, mesmo abaixo destes limites, o limite de tolerância para a sílica é ultrapassado. A legislação brasileira estabelece limites de tolerância para os ambientes de trabalho contendo sílica livre (NR-15, anexo10, 1999). Algumas atividades, como o jateamento de areia, devido à dificuldade de controle de poeira no ambiente de trabalho e a elevada nocividade refletida em número de casos (Castro, 1995), são proibidas através de legislações estaduais. Os trabalhadores expostos à sílica devem ser anuais e periodicamente radiografados e submetidos a testes espirométricos a cada dois anos, como forma de detectar precocemente as alterações pulmonares.

As informações epidemiológicas da América do Norte têm sido fornecidas de forma detalhada por Estados. Citaremos apenas as informações do Estado de Michigan (CDC, 1998), no período de 1987 a 1997, foram diagnosticados 697 casos de silicose. A principal indústria onde os trabalhadores desenvolveram silicose foi a de fundição (79,7%). Cento e sessenta e sete (24,0%) dos trabalhadores tinham jateado areia em algum momento da sua atividade profissional, 58% dos casos foram identificados somente através dos hospitais, 98% eram do sexo masculino. A taxa de incidência anual para os negros foi de 14,7/100.000 habitantes e de 2,1/100.000 habitantes para os brancos; quatrocentos e setenta e um (67,6%) tinham silicose simples e 184 (26,4%) apresentavam fibrose progressiva; vinte e dois (3,2%) silicóticos tinham radiografia normal com evidência na biópsia. Vinte (2,9%) apresentaram raios-X com silicose mas sem classificação radiológica. Cento e oitenta e cinco (26,9%) dos trabalhadores com silicose nunca fumaram cigarros, 400 (58,2%) tinham parado de fumar, 102 (14,8%) ainda fumavam e 10 indivíduos sem informação. Aproximadamente 60 % das pessoas com silicose tinham redução da função respiratória, tanto restritiva quanto obstrutiva. As alterações obstrutivas foram encontradas em dois terços dos indivíduos que eram tabagistas e metade dos indivíduos que nunca haviam fumado.

A sílica durante muito tempo esteve fora da lista de agentes cancerígenos. Em 1987, a International Agency for Research on Cancer (IARC, 1987) reavaliou a carcinogenicidade da sílica e concluiu que havia evidência suficiente de dano nos animais e evidência limitada em seres humanos. Em outubro de 1996, o comitê do IARC reclassificou a sílica para o grupo I, considerando a carcinogenicidade com evidência suficiente para o homem (Brown, 1997; Smith, 1995). Os estudos apresentados mostravam aumento de câncer de pulmão entre os trabalhadores com silicose e risco relativo variando de 1,3 a 6,9 vezes, comparados com não-expostos e não-silicóticos (ATS, 1996)

A silicose pode ser confundida com outras doenças, especialmente quando a exposição é variada, como no caso de soldadores de estaleiro com exposição ao ferro, que poderão desenvolver siderose ou uma silico-siderose. Fazem parte do diagnóstico diferencial com a silicose, a sarcoidose, a proteinose alveolar, doença difusa por abuso de drogas intravenosas e,

raramente, o granuloma eosinofílico. A tuberculose é um capítulo à parte na história da silicose, tanto como fator confundidor como dada a sua estreita relação com a silicose (Cowie, 1994).

A American Toracic Society (ATS, 1997) considerou a silicose como a principal doença pulmonar ambiental do mundo e concluiu que havia necessidade de desenvolver políticas e atuar firmemente na direção da prevenção e erradicação da doença. A presença da silicose, como doença ocupacional do setor produtivo, reflete a falência do sistema de controle das poeiras.

A silicose pode ser dividida em três formas de apresentação clínica.

A - Forma crônica: caracteriza-se por apresentar nódulos silicóticos disseminados em ambos os pulmões. A doença se manifesta após longos períodos de exposição (Craighead, 1988). Esta é a forma mais freqüente nas atividades com exposição a pequenas concentrações de sílica livre por vários anos (maior do que dez anos)

B - Forma aguda (Loureiro, 1984; Marchiori, 1983): a silicose aguda foi descrita por Middleton pela primeira vez em 1929, em trabalhadores da indústria de sabões abrasivos. Desenvolve-se, preferencialmente, em trabalhadores expostos a altas concentrações de partículas pequenas de sílica. A doença se manifesta em trabalhadores, geralmente jovens, após curto período de exposição, de um ano a cinco anos. A silicose aguda é hoje pouco freqüente, devido ao controle ambiental mais rigoroso. Dentre as atividades de maior risco, incluem-se o jateamento de areia, a indústria de sabões abrasivos ou qualquer atividade desenvolvida em ambientes fechados, mal ventilados e sem o uso devido de equipamentos de proteção e com elevadas concentrações de partículas de sílica livre. Em nosso meio, a tuberculose é a complicação mais comum no período final da silicose aguda.

B - Forma acelerada: É o termo clínico aplicado à condição intermediária entre a silicose clássica, crônica e a silicose aguda. Apresenta grande quantidade de nódulos em vários estágios de desenvolvimento, com forte tendência a confluir, formando conglomerados. Surge após períodos de exposição a elevadas concentrações de sílica livre, durante um período relativamente curto de tempo, ou seja, em torno de cinco a dez anos.

Deus Filho (1984) mostrou 24 casos entre cavadores de poços, com idade média de 44 anos (29 - 58), apresentando sintomas de dispnéia e tosse. Todos apresentaram lesões em lobos superiores. A espirometria mostrou 12 casos com distúrbio misto, 5 casos com restrição pura, 3 casos com obstrução pura e 4 normais. Lemle e cols.(1994), avaliando 72 de trabalhadores de uma pedreira no Rio de Janeiro encontraram 65,3% de sintomáticos respiratórios e, o que mais explicou a presença de sintomas, foram os antecedentes respiratórios de morbidade pulmonar, o tabagismo e menos a poeira. Outro estudo, realizado por Warrell e cols. (1975) em 126 trabalhadores de pedreira da Nigéria, apresentou silicose

em 49 e destes 17 apresentavam fibrose maciça. A presença de sintoma nos silicóticos foi de 63% e na população exposta sem silicose foi de 40%. A tosse foi o sintoma mais precoce.

Sintomas como tosse e expectoração podem ser explicados pela presença do tabagismo. A dispnéia é um sintoma mais tardio, surgindo após o aparecimento das imagens radiológicas. A presença de hemoptise e dor torácica pode ser expressão de intercorrências clínicas, como infecções. Especial atenção deve ser dada à tuberculose. A insuficiência respiratória e o "cor pulmonale" são conseqüências da hipertensão pulmonar e da fibrose intensa, na fase final da silicose.

Trabalhadores expostos à sílica desenvolvem lesões fibróticas, nos pulmões, tipo nodular. A imagem radiológica ocupa preferencialmente as regiões superiores dos pulmões. As lesões podem confluir e coalescer e formar massas pseudotumorais. Tais complicações são acompanhadas de piora clínica, alterações funcionais e morte (Graham, 1992).

A radiologia pode apresentar diferentes graus de lesão, variando de pequenos nódulos, com baixa profusão radiológica, até grandes nódulos e elevada profusão radiológica. O número de lesões pode depender do tempo da exposição, do tipo de exposição, da intensidade da exposição e da suscetibilidade do indivíduo. Os fatores relacionados à silicose podem determinar o padrão radiológico. Classicamente, as imagens são a expressão do nódulo silicótico, com imagens micronodulares em terço superior de ambos os pulmões. Nos casos avançados, pode surgir uma imagem de gânglios mediastinais calcificados, conhecido do inglês como *eggshell*. Ng e cols. (1987) avaliaram em Hong Kong, de 1974 a 1981, 1.432 pacientes com silicose em acompanhamento pelo sistema de seguridade da China. Deste total, 51% apresentavam grandes opacidades na radiologia e os pacientes, categorizados como 2 e 3, evoluíram para fibrose massiva.

A tomografia computadorizada de alta resolução não tem sido utilizada com frequência no diagnóstico da silicose. Gabetto (1994) mostrou um estudo de 22 jateadores de areia da indústria naval do Estado do Rio de Janeiro e não encontrou maior positividade no grupo com radiologia negativa para silicose. Entretanto, conseguiu demonstrar conglomerados e coalescência nos casos onde não havia ainda imagem ao raios-x.

A função pulmonar na silicose não tem mostrado um padrão que se correlacione diretamente com a clínica ou a radiologia. Diversos trabalhos têm procurado demonstrar uma associação ou não com a espirometria. Pivetta e cols. (1997) estudaram no Espírito Santo, em 1997, 84 trabalhadores expostos em marmorarias, com média de idade de $26,2 \pm 7,4$ e com pouco tempo de exposição, 52 deles com menos de cinco anos de trabalho. Neste estudo transversal encontraram 4 casos de obstrução pulmonar leve, 45,2% de sintomáticos (38/84), 28,6% de tosse, 35,7% com expectoração, 6% de chiado, 9% trabalhadores bronquíticos e 1,2% com dispnéia grau 3. Com os resultados, os autores sugerem que a bronquite, os

sintomas e as alterações funcionais encontram-se associadas mais ao tabagismo do que à exposição à poeira.

Florêncio e cols. (1985) avaliaram o papel do exercício em 43 ceramistas com silicose pulmonar, divididos nas três categorias radiológicas: categoria I, 21 trabalhadores; categoria II, 13; e categoria III, 9. Ao final do estudo, concluíram que não havia correlação entre a radiologia e o teste de exercício.

Cowie e cols (1998) estudaram uma coorte de 242 mineiros expostos à sílica, com e sem silicose, durante cinco anos. Encontraram uma perda média de 75 ml/ano do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) em toda a população; nos trabalhadores sem silicose a perda foi de 37 ml/ano de VEF1 e nos silicóticos a perda foi de 87 ml/ano de VEF1. A perda funcional variou diretamente com o grau de profusão nodular: 57 ml/ano nos silicóticos da categoria 1, 100 ml/ano na categoria 2 e 128 ml/ano na categoria 3. Um padrão de perda similar foi encontrado quando se analisou a capacidade vital forçada (CVF) e a capacidade de difusão pulmonar. As alterações não se modificaram depois de controlados por idade e fumo. A conclusão foi a de que os silicóticos sofreram perdas funcionais diretamente proporcionais ao grau de profusão nodular.

Como citado anteriormente, a sílica é considerada partícula cancerígena pelo IARC. Diversos trabalhos epidemiológicos foram publicados relacionando à sílica com o câncer pulmonar. McLaughlin (1992) desenvolveu um estudo entre trabalhadores de mineração na China, tipo caso controle aninhado de 316 pessoas e 1.352 controles. O risco para o câncer foi significativamente maior entre trabalhadores com silicose.

Pesquisadores japoneses em estudos de necrópsia, avaliaram 50 casos de câncer pulmonar e sua relação com a silicose, no período de 1975 até 1988, o padrão histológico mais comum foi o do carcinoma escamoso, em 29 casos, seguidos dos carcinomas de pequenas células, adenocarcinomas, carcinomas de grandes células e carcinomas adenoescamoso. A localização principal foi em lobo superior direito e segmento 6 (Tashiro, 1989).

As alterações pulmonares da silicose funcionam como facilitadoras para outras doenças pulmonares, tais como infecções inespecíficas e específicas, bronquite, enfisema, broncolitíase e outras, devido ao desarranjo na estrutura pulmonar e, principalmente, pelas modificações nas defesas locais. As doenças sistêmicas, principalmente as relacionadas com alterações do colágeno e as resultantes de danos orgânicos diretos pela sílica, como o comprometimento hepático e renal, também podem acompanhar, com menor frequência, o doente silicótico (Sherson, 1989; Arnalich, 1989).

A silicose, às vezes, vem acompanhada de doenças do colágeno. Recente estudo conduzido em hospital de reumatologia por Koeger e cols. (1995) demonstrou a associação

entre a doença reumatológica e a exposição à sílica livre. Durante 12 anos foram acompanhados 764 pacientes com doença do colágeno, dos quais 3% tinham exposição à sílica livre. A esclerose sistêmica progressiva foi a doença mais associada com a exposição à sílica, mas também, foi encontrada forte associação com artrite reumatóide em menor grau com lúpus eritematoso sistêmico. Conclusão importante no trabalho de Koeger e cols. (1995) foi a reversibilidade da doença do colágeno quando o paciente era retirado da exposição. Alguns mecanismos têm sido invocados para explicar esta associação. A maioria aponta para uma participação da sílica no processo imunológico e no processo inflamatório como o início das modificações imunológicas, que conduzam a estas alterações surgidas no trabalhador exposto à sílica.

Em estudo retrospectivo, de 618 casos de silicose, realizado em um hospital da Itália, no período de 1973 a 1987, foram descritas as seguintes associações com a silicose: a) doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) em 89,4%, b) infecção aguda em 26,1%, c) tuberculose pulmonar em 22,2%, d) câncer broncogênico em 8,4%, e) micose pulmonar em 0,6% e f) sarcoidose em 0,3% (Galietti, 1989).

Nos casos de silicose que se apresentam como DPOC é muito difícil identificar se esta é consequência da silicose ou de outro importante fator etiológico como o fumo. A análise do tipo de enfisema em 1.553 mineradores de ouro, expostos à sílica, demonstrou uma prevalência maior do enfisema centriacinar; nos não fumantes, porém, o tipo de enfisema predominante foi o panacinar. Segundo os autores, a conclusão foi a de que os mineiros com exposição à sílica tinham maior risco de apresentar enfisema (Hnizdo, 1991).

A silicotuberculose é uma associação não muito rara em nosso meio. Em estudos mais antigos, chegou-se a anotar a prevalência de até 75% da tuberculose em silicóticos (Mendes, 1958). A radiologia nem sempre mostra imagens compatíveis com a tuberculose, o que, muitas vezes, dificulta o diagnóstico radiológico. Rosenman e cols. (1991) concluíram nos Estados Unidos um estudo, com 1.072 trabalhadores de uma fundição, afastados pela previdência. Encontraram um aumento de silicose entre os trabalhadores com história de tuberculose. Além disso, os trabalhadores com radiologia de tórax compatível com silicose apresentavam um risco 6 vezes maior de ter tuberculose em comparação com outros trabalhadores (ODDS RATIO = 6,34 Intervalo de confiança-CI- de 95% - 1,92 - 19,73).

Cowie e cols. (1994) realizaram um estudo para avaliar a presença de tuberculose pulmonar com 1.153 mineradores da África do Sul. Acompanharam a população por um período de sete anos. Após este período, a incidência de tuberculose foi de 981/100.000 em 335 trabalhadores sem silicose e 2.707/100.000 em 818 trabalhadores com silicose. O risco relativo foi de 2,8 (95% CI - 1,9 - 4,1) para os trabalhadores com silicose comparados com os sem silicose. De acordo com Cowie e cols. (1994), a incidência de tuberculose nos

trabalhadores sem silicose foi de 1%; nos silicóticos da categoria 1, foi de 2,2%; na categoria 2, de 2,9%; e na categoria 3, de 6,3%. Estudos como este confirmam que, pacientes com silicose crônica têm 3 vezes mais chance de aumentar a incidência de tuberculose, quando comparados com trabalhadores expostos sem silicose. A incidência da tuberculose é maior ainda quando o trabalhador apresenta silicose aguda ou acelerada. Além disso, os autores sugerem que os trabalhadores, que permanecem expostos por longos períodos à poeira de sílica, têm excesso de risco em relação à tuberculose, comparados com a população não exposta à sílica.

É importante, ainda, lembrar a possibilidade da associação com micobactérias não-tuberculosas, principalmente, após o surgimento da infecção pelo vírus HIV. As micobactérias não-tuberculosas são relativamente incomuns, mas em estudos entre negros mineiros da África do Sul foram encontrados 16,9% de micobacteriose atípica em pacientes com silicose, sendo 78% de *M. Kansasii*, 9% *M. intracelulare* e 4,3% de *M. Scrofulaceum* (Sherson, 1990).

Várias são as hipóteses que tentam explicar esta associação, as que mais se destacam são as atribuídas ao comprometimento do macrófago.

O índice de associação tem diminuído graças às medidas profiláticas, os recursos de diagnóstico e o sucesso com a quimioterapia específica. A isoniazida é recomendada pelo *Manual de normas* (MS, 1997) para o controle da tuberculose durante 6 meses, nos trabalhadores portadores de silicose reatores à prova tuberculínica.

A participação do hábito tabágico, além de contribuir para a queda da função pulmonar, como demonstram muitos estudos (Hnizdo, 1990), tem ainda contribuído para confundir o diagnóstico radiológico da silicose, pela detecção de lesões micronodulares em fumantes.

Os estudos de mortalidade nos trabalhadores com silicose demonstram um aumento de mortalidade por doença respiratória (Rinard e cols., 1991). Pinard e cols. (1991) desenvolveram um estudo retrospectivo sobre causas de óbito, em 1.165 trabalhadores afastados por silicose, na região de Quebec, Canadá, no período de 1938 a 1985. O objetivo foi avaliar os fatores que influenciam no prognóstico de sobrevivência dos pacientes e, os resultados mostraram, que 50% dos silicóticos foram ao óbito, devido a problemas respiratórios.

Segundo o NIOSH (1998), das 14.824 mortes ocorridas no período de 1968 a 1994 nos EUA, 11.250 (75,9%) eram pessoas com 65 anos de idade ou mais, 3.367 (22,7%) tinham entre 45 e 65 anos e 207 (1,4%), entre 15 e 44 anos. Os óbitos por silicose diminuíram, substancialmente, no período estudado, caindo de 1.157 mortes em 1968 para menos que 400 mortes anuais após 1980.

Chen e cols. (1992) estudaram a mortalidade em aproximadamente 68.241 trabalhadores expostos à sílica na mineração e indústria cerâmica na China, desde 1974. Até dezembro de 1989, o estudo identificou 6.192 mortes. A primeira causa de óbito foi de pneumoconiose, com risco relativo de 30 vezes mais chance do que a segunda causa. Além disso, mostrou um excesso de mortalidade para doença respiratória não maligna (taxa de mortalidade, 148; 95% CI 139-158). Este trabalho mostrou também um aumento do risco de óbito por câncer, nos trabalhadores com silicose.

Resumindo, a silicose é uma doença erradicável (Mendes, 1995) e de diagnóstico relativamente fácil, bastando para isso o uso de radiologia e história ocupacional. É preciso, que se conheça a expressão da doença e as principais fontes de exposição na indústria, para que se possa, finalmente, retirar uma patologia exclusivamente produzida pelo homem.

ASBESTOSE

A asbestose é uma das expressões clínicas da exposição ao asbesto. Neste item será privilegiada a abordagem da asbestose, por ser objeto de estudo deste trabalho. Serão discutidas as principais fontes de exposição. Além do quadro clínico, radiológico e epidemiológico, reservou-se informação sobre a tomografia computadorizada de alta resolução por ser, atualmente, um instrumento importante para o diagnóstico da asbestose, principalmente, as manifestações pleurais. Para as outras patologias, relacionadas ao asbesto, foi reservado um subitem com informações sucintas sobre o tema.

O amianto ou asbesto é uma fibra de origem mineral derivada de rochas metamórficas eruptivas que, por processo natural de recristalização, transformam-se em material fibroso. Compõe-se de silicatos hidratados de magnésio, ferro, cálcio e sódio e se dividem em dois grandes grupos: serpentinas e anfibólios (Castro, 1997). Podem ser encontradas até trinta variedades de amianto mas, apenas cinco ou seis têm importância comercial. A serpentina ou crisotila ou amianto branco, é o grupo mais abundante e de maior importância econômica, representando 87% da produção mundial. Os anfibólios compreendem a amosita (amianto marrom), a crocidolita (amianto azul), a antofilita e a tremolita. Estas duas últimas são encontradas de forma muito restrita no Brasil. Devido às suas propriedades (incombustível, isolante de calor em temperaturas moderadas, alta resistência mecânica e baixa condutibilidade elétrica), o amianto tem grande valor comercial para a produção de diversos produtos (Nogueira, 1975). Segundo a ABREA (Associação Brasileira dos Expostos ao Amianto), o amianto é utilizado em mais de 3.000 produtos no Brasil (Giannasi, 1997).

Embora o asbesto seja conhecido e utilizado pela humanidade há vários séculos, somente a partir de meados do século XX seus danos à saúde do homem começaram a ser

conhecidos e estudados, causando doenças com grandes períodos de latência. Certamente, entraremos no século XXI ainda com esta ameaça a espreitar nossos trabalhadores e o meio ambiente. A importância do diagnóstico precoce é fundamental, uma vez que, não há tratamento específico, resta a nós, profissionais de saúde, identificar estes danos e afastar da exposição o trabalhador, no intuito de retardar a progressão e evitar o aparecimento de lesões mais graves. Enquanto isso, a comunidade científica, a sociedade e os governos devem se unir, no sentido de desenvolverem materiais alternativos e caminhar para o banimento do asbesto, o que parece ser o único caminho para este mineral, em sua triste trajetória.

Devido a seus efeitos patogênicos, vários países da Europa e os Estados Unidos têm pesquisado alguns materiais substitutivos. Estudos epidemiológicos classificam o amianto como carcinogênico e fibrogênico (Thebaud, 1995). O IARC classifica o amianto no grupo I, considerando-o como cancerígeno para o homem.

Em 1870, E. Wagner descreveu com detalhes a lesão que conhecemos hoje por mesotelioma, mas só em 1960, outro patologista, J. C. Wagner (1960), demonstrou uma associação entre o mesotelioma e a exposição ao asbesto crocidolita. Em 1935, Lynch e Smith e Gloyne (apud Craighead, 1988) documentaram o desenvolvimento de um carcinoma epidermóide broncogênico em um paciente com asbestose, mas só após os trabalhos de coorte de Doll (1985), Peto (1995) e Selikoff (1992) a relação direta do câncer com o asbesto pôde ser esclarecida.

A produção e o uso mundial do asbesto ou amianto cresceram consideravelmente neste século, em relação ao século anterior. Na década de 1970, chegou-se a mais de 5 milhões de toneladas/ano (Mendes, 1997). No entanto, estes números vêm declinando progressivamente, devido ao desenvolvimento de materiais alternativos e à conscientização dos países desenvolvidos quanto aos riscos à saúde causados pelas fibras. O afastamento da exposição é hoje a principal medida a ser tomada e, para tornar a exposição zero, é necessário retirar todo o amianto do processo industrial.

As fontes de exposição estão na indústria de transformação, no consumo, na produção de telhas e caixas d'água de amianto, tubos d'água e vasos, na indústria têxtil de amianto, na produção de papéis e papelões, isolantes, vedadores, feltros, filtros, luvas, tecidos em geral, cordas, na indústria automobilística, materiais de fricção, pastilhas de freio, lonas, discos de fricção, juntas e vedações e outras indústrias na produção de pisos e revestimentos, pisos asfálticos, resinas fenólicas, impermeabilizantes, placas, isolantes térmicos.

O Brasil é o 3º produtor mundial de amianto, e estima-se que existam 25.000 trabalhadores expostos diretamente (Castro, 1997), e, segundo Selikoff (1992), para cada trabalhador exposto, diretamente, existem 5 que utilizam ou estão expostos indiretamente. Pode-se, assim, estimar a importância do problema.

Em recente estudo na Finlândia, de 1992 a 1997 (Koskeinen, 1995), foram diagnosticados 4.133 (22%) casos de asbestose de um total de 18.943 trabalhadores expostos ao asbesto. A principal ocupação foi carpinteiro (25%), electricista (12%) e chumbadores (12%). A média de idade foi de 53 anos e o tempo de exposição médio foi de 26 anos de trabalho. Markowitz e cols. (1997) acompanharam uma coorte de 2.609 isoladores expostos ao asbesto por um período de dez anos, de 1981 a 1991. Neste período, ocorreram 674 óbitos, dos quais 74 (11%) foram devido à asbestose. O risco de morrer de asbestose entre o grupo estudado foi de 2,4% na categoria I, da classificação radiológica da OIT, 10,8% na categoria II e 35,4% na categoria III.

A exposição ocupacional e ambiental à poeira de asbesto está associada a uma série de efeitos sobre a saúde que inclui: asbestose pulmonar, câncer de pulmão, câncer de pleura e peritônio (mesotelioma), doenças pleurais benignas (placas, espessamentos e derrames pleurais) e a limitação crônica ao fluxo aéreo (Bignon, 1998; Castro, 1997).

Para se efetuar o diagnóstico da asbestose tornam-se necessárias: a história de exposição ocupacional ao asbesto ou amianto e a radiografia de tórax, com a presença de lesões intersticiais difusa, irregulares, predominantemente nas regiões inferiores. A radiografia de tórax é classificada de acordo com o padrão internacional de classificação das pneumoconioses da OIT/80 (ILO, 1980).

A expressão “diagnóstico clínico da asbestose” foi adotada pela American Thoracic Society para se referir ao diagnóstico baseado na combinação de anormalidades encontradas na radiografia de tórax, anormalidades do tipo restritivo na espirometria, história de exposição ao asbesto e sinais clínicos ao exame físico. Os critérios clínicos para o diagnóstico da asbestose são: comprovada história de exposição ao asbesto; um intervalo apropriado entre a exposição e a detecção da doença; profusão radiológica pela OIT/80 1/0 ou mais, com opacidades tipo s, t ou u; capacidade de difusão normal ou diminuída; espirometria com padrão restritivo ou normal; estertores crepitantes inspiratórios em bases pulmonares posteriores (Schwartz e cols, 1988; McLoud, 1995; Morgan, 1995).

Nos últimos anos, o desenvolvimento da Tomografia Computadorizada de Alta Resolução trouxe novos dados para o diagnóstico das doenças relacionadas ao asbesto, aumentando a sensibilidade e especificidade do diagnóstico precoce (Kraus, 1996; Harkin, 1996).

A doença, normalmente, se manifesta após um período de dez anos ou mais de exposição, dez a 15 anos para asbestose e 20 a 30 anos para câncer de pulmão e mesotelioma. Este longo tempo dificulta o diagnóstico, existindo porém uma nítida relação de dose-resposta entre exposição, asbestose e câncer de pulmão (McDonald, 1996; Becklake, 1976; Becklake,

1982). Em relação ao mesotelioma, isto não ocorre, sendo mais importante o tipo de exposição (natureza da fibra) (Whitwell, 1977; Brown, 1983; Begin, 1998).

Pacientes com asbestose relatam trabalhos na indústria extrativa de transformação do asbesto (britagem, secagem, beneficiamento, peneiramento, eliminação de poeiras e pedriscos, desfibramento, ensacamento e carregamento) e na manufatura de produtos. Além destas ocupações, a exposição indireta deve ser considerada (meio ambiente) e outras atividades de exposição crônica, às vezes, a elevados níveis de fibras, como o trabalho na construção civil, colocação e reforma de telhados, isolamento térmico de caldeiras e tubulações e manutenção de fornos (tijolos refratários). Existem casos de asbestose com períodos de exposição inferiores a dez anos, sendo possível, o aparecimento da doença após o afastamento do trabalho (Algranti, 1995).

Na asbestose, os achados clínicos, radiológicos e funcionais assemelham-se aos de outras fibroses intersticiais difusas. Sendo uma doença de evolução lenta e progressiva, as manifestações clínicas são usualmente tardias. O sintoma predominante é a dispnéia, a tosse seca ou produtiva, a dor torácica, o hipocratismo digital e a cianose são sinais e sintomas que podem surgir no curso da doença. No mesotelioma de pleura, além da dor torácica e da dispnéia, pode ocorrer deformidade torácica, com redução volumétrica do pulmão (Mendes, 1990, De Capitani, 1994). O acometimento pleural benigno, sob a forma de placas, é geralmente assintomático. Entretanto, pode haver restrição funcional com dispnéia de esforço se as placas forem extensas e houver fibrose pleural difusa. O derrame pleural benigno pode levar à dor torácica, dispnéia, tosse e febre (Hillerdal, 1981), ou ser assintomático, uni ou bilateral, geralmente recorrente. O exame físico pode revelar estertores crepitantes, no final da inspiração profunda. Segundo alguns autores nacionais, isto se deve, provavelmente, à abertura súbita das vias respiratória terminais em áreas mal expandidas (Mendes, 1990; Mendes, 1997). Este sinal pode ser de grande valor semiológico, principalmente, na asbestose, pela sua sensibilidade, precocidade e especificidade.

Do ponto de vista patológico a asbestose se caracteriza como uma fibrose intersticial difusa, bilateral, predominantemente nas regiões pulmonares inferiores, às vezes com comprometimento pleural e, nos casos mais avançados, há a presença de imagens em favo de mel, *honeycombing*. O diagnóstico microscópico é feito pela positividade de dois achados: a fibrose intersticial difusa, que nos casos avançados pode ser parecido com pneumonia intersticial usual (UIP, *usual interstitial pneumonia*) (Carrington, 1978) e a presença de corpos asbestóticos, caracterizados por fibras de asbesto adicionadas de proteínas e ferro (Carrin, 1972; Shazo, 1982).

A radiografia da asbestose é caracterizada pela presença de pequenas opacidades irregulares, com tendência a serem bilaterais e comumente envolvendo os lobos inferiores. A

radiografia de tórax de indivíduos com pneumoconiose é classificada de acordo com as normas internacionais da Organização Internacional do Trabalho (OIT/80), com o objetivo de registrar e quantificar as anormalidades de pleura e parenquima pulmonar. As limitações das radiografias simples de tórax, para o diagnóstico das doenças pulmonares difusas, são bem conhecidas. Os padrões radiológicos são freqüentemente inespecíficos e sujeitos a consideráveis variações entre vários leitores. Alguns fatores técnicos podem influenciar o aparecimento de marcas no pulmão, dentre eles, podemos destacar a penetração radiológica do filme, músculos do tórax desenvolvidos, a obesidade ou a sombra das mamas podem dar a impressão de aumento de profusão e pode requerer um certo grau de ajuste por parte do leitor. Entretanto, ocorrem problemas no diagnóstico com a radiologia de tórax: primeiro, a variabilidade entre os leitores da radiografia, principalmente, nos casos de doença inicial, 0/1 e 1/0 dentro dos critérios da OIT/80; segundo, a presença de falsos positivos, principalmente nos fumantes com elevada carga tabágica; terceiro, os falsos negativos. Neste último, assume importância o diagnóstico precoce da asbestose. Para a detecção da asbestose, a radiografia de tórax é relativamente pouco sensível. Em estudo feito por Epler e cols. (1978), de 58 pacientes com asbestose diagnosticado por biópsia pulmonar, 6 (10%) tinham radiografia tórax normal pelos padrões da OIT/80. Em outro estudo, Kipen e cols. (1987) encontraram 25 (18%) de 138 indivíduos expostos ao asbesto com fibrose pulmonar comprovada histologicamente, enquanto o RX de tórax não apresentava sinais da doença.

O quadro radiológico apresenta pequenas opacidades irregulares do tipo s, t ou u, com distribuição principalmente em lobos inferiores, posteriores e bilaterais. Com a progressão da fibrose, pode haver sinais de hiperinsuflação pulmonar e faveolamento. Símbolos radiológicos freqüentes são o espessamento da cisura horizontal, a indefinição do contorno cardíaco e diafragmático (Bignon, 1998; Dodson, 1990; Frumkin, 1990).

A indicação do uso da tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) em pacientes com exposição ao asbesto, se dá naqueles casos em que não há evidência de asbestose na radiografia simples, após leitura pelos padrões da OIT/80 e, caso existam alterações na prova de função respiratória (PFR) ou sintomas, ou ainda extensas anormalidades pleurais. É conhecido que 20 a 30% destas radiografias normais apresentam alguma anormalidade à TCAR, como por exemplo, a fibrose pulmonar (Aberle, 1988; Staples, 1989). Friedman e cols. (1990) no entanto, apontam esta diferença apenas em 5%. É certo, porém, que a TCAR tem maior sensibilidade e acurácia que a radiografia simples para o diagnóstico das doenças relacionadas ao asbesto. Staples e cols. (1989), em estudo com 169 trabalhadores expostos ao asbesto e com raios-x de tórax normal (OIT/80 0/0 ou 0/1), encontraram TCAR normal em 76 (45%), anormal ou sugestiva de asbestose em 57 (34%) e anormal mas não sugestiva de fibrose pulmonar em 36 (21%). No grupo onde a TCAR foi

considerada anormal, a capacidade vital forçada (CVF) e a capacidade de difusão foram menores que no grupo considerado normal. Por outro lado, Gamsu e cols. (Gamsu, 1991) analisaram 25 casos histologicamente comprovados de asbestose e 9 apresentaram TCAR sem alterações compatíveis com asbestose. Em outro estudo, encontraram no TCAR 84% com linhas intersticiais e 76% com bandas no parênquima. O interessante é que encontraram a presença de asbestose histologicamente com TCAR normal. Galvin e cols. mostraram que, histologicamente, 85% das placas pleurais são calcificadas, mas apenas 15% são vistas na radiologia convencional. Estes estudos mostram uma menor sensibilidade da radiografia no diagnóstico da asbestose (Miller, 1996).

A avaliação da função pulmonar na asbestose revela alterações, que são comuns a outras formas de fibrose pulmonar (Bodkin, 1996).

As alterações são predominantemente restritivas com redução da capacidade vital (CV) ou da CVF primeiramente (Bedy, 1985; Miller, 1994). Indivíduos fumantes podem apresentar-se obstrutivos ou, ainda, mistos (Hnizdo, 1988; Kilburn, 1994).

A redução da CVF é progressiva e pode haver ainda hipoxemia arterial agravada pelo exercício e acompanhada de hipocapnia (Smith, 1989). A exposição ao asbesto, também pode levar à obstrução de pequenas vias, porém, com pouca repercussão nas provas funcionais convencionais, uma vez que estas lesões não são necessariamente acompanhadas por fibrose intersticial, não tem expressão radiológica e guardam semelhança com as observadas em outras poeiras minerais e com o fumo (Churg, 1983).

A capacidade de difusão pulmonar é um dos testes das PFR úteis no diagnóstico precoce da asbestose. Valores anormais de capacidade de difusão podem funcionar como fator que sugira a doença, neste caso denominada por alguns autores de "asbestose oculta" (Garcia, 1990). Alguns estudos demonstram uma correlação nítida com a severidade da lesão histológica em pacientes com asbestose. A redução da capacidade de difusão pode preceder também, a anormalidade radiológica.

Segundo Becklake (1982), a redução da capacidade de difusão em trabalhadores expostos ao asbesto, na ausência de causas conhecidas para esta redução, é considerada como evidência da asbestose.

A asbestose, tal como a silicose, é incluída no grupo de doenças ocupacionais que podem ser erradicadas a partir da eliminação viável do asbesto nos locais de trabalho. O conhecimento das diversas manifestações da doença é importante. Entretanto é necessário conhecer os locais onde ocorre o adoecimento e identificar áreas onde ainda se utiliza o asbesto, sem o devido controle. Três estudos vêm sendo conduzidos no Brasil com a finalidade de elucidar a presença de doença em situações de exposições diferenciadas. Dois grupos vêm trabalhando no setor de transformação, a indústria do fibrocimento e a indústria

têxtil e um terceiro grupo investigando a mineração. É possível que em pouco tempo tenhamos acumulado informações sobre esta terrível doença no Brasil e que possamos finalmente eliminar o asbesto dos locais de trabalho, evitando morbidades relacionadas ao asbesto e conseqüente mortalidade.

Câncer e o asbesto - atualmente o asbesto encontra-se como a primeira substância na listagem de agentes cancerígenos pelo IARC. Este item poderá servir para a compreensão do poder que a fibra do asbesto possui, tanto na produção da inflamação pulmonar, como nas alterações displásicas e neoplásicas que ela é capaz de produzir.

O primeiro estudo epidemiológico demonstrando a associação entre exposição ao asbesto e câncer de pulmão foi descrito em 1955, por Doll (1955). Neste estudo com 1.000 trabalhadores expostos, foram encontrados cerca de 20 casos de câncer de pulmão. Selikoff (1978) pesquisou 17.800 trabalhadores de isolamento térmico expostos à crisotila e à crocidolita nos EUA e Canadá e encontrou 485 casos de câncer pulmonar, quando o esperado para a população não exposta era 106 casos e 174 casos de mesoteliomas pleurais e peritoniais, onde o esperado para a população não exposta era de zero casos.

Diversas investigações apontam para dados alarmantes quanto às estimativas de câncer para os próximos anos. Nos EUA, estima-se que até o ano 2010, aproximadamente 1,6 milhão de um total de 4 milhões de trabalhadores expostos a concentrações elevadas de asbesto morrerá de câncer ocupacional. Estas cifras não incluem as pessoas expostas não ocupacionalmente, como esposa e filhos dos trabalhadores que inalam as fibras levadas nas roupas dos trabalhadores. Estima-se, ainda, que se chegue a 67.000 casos de câncer relacionados ao asbesto por ano, cifra que representa cerca de 17% de todos os cânceres detectados, anualmente, nos Estados Unidos (AFA, 1996). Segundo os informes da Organização Panamericana de Saúde (AFA, 1996), 20 a 25% de todos os trabalhadores expostos a grandes concentrações de asbestos morrerão de câncer de pulmão, 7 a 10% de mesotelioma pleural ou peritoniais e 8 a 9% de câncer gastrointestinal (AFA, 1996).

O mesotelioma continua sendo o câncer com a maior letalidade dentre as doenças relacionadas ao asbesto. Esta neoplasia é a mais freqüentemente associada à exposição ao amianto, tendo sido descrita originalmente por Wagner e cols. (1960), quando encontraram 33 casos de mesotelioma difuso, um tumor muito raro de grande malignidade, em mineradores da África do Sul. As grandes fábricas de amianto, estaleiros e fábricas de isolantes, respondem por 70% dos casos de mesotelioma asbestótico. Na gênese do tumor, é essencial a relação comprimento/diâmetro, sendo que as fibras com diâmetro inferior a 1,5 micra e comprimento maior que 8 micra são as de maior potencial agressivo. Os casos de mesotelioma relacionam-se, principalmente, à exposição à crocidolita, amosita e em menor escala à crisotila (Algranti, 1986).

Os dados epidemiológicos têm conduzido para que diversos países proibam os seus usos (Gianassi, 1996). É possível, que o Brasil caminhe nesta direção, nos próximos anos, mas é necessário que se conheça esta patologia, o câncer de pulmão e pleura, pois mesmo após a sua proibição, ainda teremos uma legião de doentes do asbesto, para serem diagnosticados e tratados.

2.2 - A INFLAMAÇÃO E O PULMÃO

A inflamação ou reação inflamatória é o nome dado para a reação que ocorre no organismo, após qualquer agressão ao tecido, seja por agentes exógenos ou endógenos. A reação e a resposta envolvem um grande número de alterações celulares e bioquímicas (Gailit, 1994; Busse, 1998). O padrão de resposta varia de acordo com o agente agressor, com o local da agressão e a intensidade do agente. Inicialmente, o organismo lança mão da sua primeira bateria de defesa, produzindo proteínas que atuam na fase aguda da inflamação. Estas proteínas são produzidas na sua maioria no fígado (Sacca, 1997). O pulmão terá uma particularidade, como veremos adiante, devido ao contato permanente com o meio externo e a diferenciação da defesa pulmonar.

A reação inflamatória local é caracterizada por aumento de fluxo sanguíneo, aumento da permeabilidade capilar e vascular, atração de neutrófilos e outras células leucocitárias na fase inicial. Posteriormente, macrófagos/monócitos e outras células de linhagem linfocitária, especificamente células T e B, migram na direção da lesão. A partir da liberação de mediadores bioquímicos, dentre eles as citocinas, ocorre um aumento de proteínas de superfície celular e glicoproteínas conhecidas como moléculas de adesão, onde as células endoteliais participam ativamente deste processo. Uma pleora de substâncias mediadora surge durante o processo e, é encontrada no soro e nos fluídos corporais. Dentre os mediadores alguns compostos são fartamente estudados, dentre eles os compostos de anafilatoxina, a cascata de complementos, cascata da coagulação, leucotrienos, prostaglandinas, mediadores lipídicos, citocinas, neuropeptídeos, todos capazes, dentro das suas especificidades, de acelerar o processo de inflamação, tanto para repará-lo quanto para mantê-lo e conduzi-lo a desfechos danosos para o organismo (Lukacs, 1996).

No microambiente pulmonar, entram em cena os mecanismo de defesa contra agentes nocivos. O pulmão, que é o maior órgão interno em contato com o meio externo, recebe mais de 10.000 litros de ar/dia, contendo diversos tipos de poeiras, substâncias químicas e agentes biológicos. O pulmão normalmente é estéril, ou seja, isento de microorganismo patógenos ou substâncias tóxicas e, alguns mecanismos de defesa naturais tratam da depuração imediata dos

agentes, que entram em contato com o sistema respiratório. São três os principais mecanismos (Robbins, 1989):

- 1- Clearance nasal - o nariz funciona como filtro natural. É capaz de impedir a passagem de partículas maiores do que 10μ . Mesmo aquelas, que se depositam ao longo das vias aéreas superiores, são carregadas para fora pelos movimentos ciliares em direção ao exterior. É a primeira barreira para a entrada de agentes estranhos e nocivos.
- 2- Limpeza traqueo-brônquica - uma vez a partícula passando pelo nariz, ocorre uma reação na traquéia e brônquios, conduzindo o material para fora, em direção à orofaringe, utilizando movimentos musculares e ciliares na depuração. A expectoração faz parte do processo da produção de muco; utilizado na condução ciliar, o excesso passa a ser patológico.
- 3- Limpeza alveolar - as partículas que chegam até os alvéolos são fagocitadas por macrófagos alveolares. Os macrófagos são células sanguíneas diferenciadas, a partir da linhagem de monócitos, que permanecem residentes no pulmão preparado para a proteção respiratória, através da fagocitose. Após a fagocitose, o material particulado inalado pode ter 3 caminhos: 1) permanecer “sequestrado” como partícula em fagossomas; 2) migrar para a região de transporte mucociliar e; 3) migrar para o interstício e circulação linfática.

Cabe abrir um parêntese para uma descrição mais detalhada sobre os mecanismos de defesa pulmonar, no sentido de compreender melhor o processo de adoecimento frente às exposições ambientais e ocupacionais. Neste mecanismo é dado o primeiro passo para a liberação de um grande número de substâncias envolvidas no processo inflamatório. A defesa estará sempre ligada a uma agressão sofrida pelo pulmão, como no dia a dia de um trabalhador e de qualquer indivíduo. As agressões ao pulmão são quase que rotineiras. A diferença na resposta ao agente agressor será dependente ao tipo de substância, a intensidade e a carga de exposição do pulmão (Mendes, 1995).

O termo injúria pulmonar ou dano pulmonar é utilizado toda vez que ocorre um insulto ao pulmão. A injúria pulmonar pode ser restrita a uma região anatômica ou a um tipo de célula, mas quase sempre ocorrem em vários graus, várias regiões e atinge várias células simultaneamente.

O dano pulmonar em geral não é uma resposta específica, porque os indivíduos têm caminhos diferentes de respostas. Determinados padrões de respostas podem ser esperados em função de um determinado agente conhecido, mas o espectro da resposta continua grande, envolvendo a participação de fatores intermediários, como as citocinas, e ao final produzindo a morte celular ou uma necrose (Luscinskas, 1991).

Tanto no interstício pulmonar quanto no espaço alveolar, os polimorfonucleares (PMN) produzem grande quantidade de oxidantes e proteases, os quais, por sua vez, estimulam a liberação de outros fatores atrativos de monócitos e neutrófilos (Schall, 1994). Obviamente, os caminhos são mais complexos e envolvem mecanismos ainda pouco conhecidos. De alguma forma, a injúria alveolar inicia o dano na célula endotelial e na célula epitelial alveolar tipo I. A perda funcional da célula pode diminuir surfactante e colapsar o alvéolo. A seqüência de danos dependerá da continuidade da agressão e a intensidade da resposta do indivíduo (Standiford, 1999).

Todas as células têm pequenas quantidades de oxigênio ativado, que constitui um dos maiores mediadores do processo inflamatório. O oxigênio pode ser gerado endogenamente ou exogenamente como através de fontes de cigarro e poluentes (Rom, 1987). As espécies de oxigênio ativado incluem; o peróxido de hidrogênio (H_2O_2), radical superóxido (O_2^-) e radical hidroxila (OH). Encontram-se outros radicais livres, tais como ácido hipocloro (HOCl), ácidos gordurosos e radicais lipídicos. A presença do radical livre faz parte da defesa rotineira do pulmão, o dano pode ocorrer na presença de grande quantidade de radical livre no sítio da lesão (Gossart, 1996). Por exemplo, algumas enzimas são inativadas quando o grupo sulfidril é oxidado, incluindo proteínas de transporte de membrana, o H_2O_2 , altera receptores beta-adrenérgicos e purinérgicos das células tipo II e neste caso seu efeito pode causar lise e morte da célula. A hiperoxia pode estimular as células a produzirem fatores de crescimento, citocinas e outros mediadores da inflamação, aumentar o leucotrieno B_4 (LTB_4) e o anion superóxido ativa C5 para C5a, que participa no processo de fibrose pela sílica (Busse, 1998).

Interleucinas liberadas por macrófagos podem ser estimuladas por oxidantes. Ao mesmo tempo a própria interleucina pode estimular a célula a produzir mais oxidante, conduzindo a um ciclo vicioso de dano (Vaillant, 1996).

Nas doenças ocupacionais, a participação dos radicais livres é fundamental para o dano, particularmente os agentes que diretamente produzem radicais quando em contato com o organismo. O asbesto é um bom exemplo, por conter radical de ferro e poder gerar, pela reação de Fenton, radicais hidroxilas (Kamp, 1997).

As enzimas proteolíticas são causadoras de enormes danos pulmonares e atuam freqüentemente junto com os radicais livres. Todas as células contêm proteases, em seus lisossomas, necessárias para o desenvolvimento da célula. O papel patogênico foi definido pela presença em lavado brônquico após instilação da enzima em situações experimentais ou em situações de deficiência genética dos inibidores de proteases (Ward, 1998).

Os estudos demonstram o poder lítico das proteases no pulmão. Elas são capazes de degradarem lipídios, proteínas e moléculas contendo carboidratos. Existem várias proteases mas assumem importância particular, dois grandes grupos: a colagenase e a elastase. Estas

enzimas são bioquimicamente bem caracterizadas e conhecidas e sua ação molecular bem definida. A elastase dos PMN ataca a elastina, colágeno tipo IV, fibronectina e vários proteoglicans. A collagenase liberada por neutrófilo é mais específica para o colágeno e para a fibronectina e não tem efeito sobre a elastina. Essas enzimas estão envolvidas no processo de lesão, em várias doenças pulmonares não ocupacionais e outras ocupacionais (Ryan, 1986).

Como tem sido visto, os leucócitos polimorfonucleares (PMN) são células com uma participação importante no processo inflamatório (Adamson, 1984). Esta célula é capaz de gerar elevadas concentrações de oxidantes e de proteases. Entre as suas funções, temos a fagocitose, aderência, agregação, degranulação, liberação de proteases lisossomais e produção de metabolitos do ácido aracdônico (Mc Dermotti, 1982). A sua ação libera fosfolipase C, acarretando aumento da produção de inositol trifosfato e diaglicerol. O aumento destas substâncias ativa a proteína C, simultaneamente, os níveis de cálcio se elevam em resposta ao aumento dos inositóis e a fosfolipase A. Neste ponto, ocorre a degranulação dos mastócitos e conseqüente liberação e formação de prostaglandinas, leucotrienos, tromboxene A, advindo uma sequência de eventos, envolvendo outros fatores quimiotáxicos, incluindo a produção de citoquinas (Lukacs, 1996).

Os mecanismos de defesa são permanentes frente a qualquer agressão pulmonar. As partículas de poeiras minerais desempenham um papel fundamental no adoecimento pulmonar. As poeiras são depositadas nos ductos alveolares e, a seguir, passam para o interstício pulmonar, onde são fagocitadas por macrófagos pulmonares. A permanência do macrófago no interstício pode resultar em ativação de complemento (Warheit e cols., 1985) e/ou produção de leucotrienos (Garcia e cols., 1988). A partir do contato da partícula com o macrófago, inicia-se um processo de lesão com atração de fatores quimiotáxicos, chegada de neutrófilos, produção e liberação de diversas citoquinas pró-inflamatórias e antiinflamatórias (Huaux, 1998).

O macrófago é a primeira célula de resposta inflamatória após contato com a sílica ou com o asbesto. O lavado broncoalveolar mostra um aumento do número de macrófagos após exposição. Inicialmente, a reação inflamatória pode ser restrita ao alvéolo, com a presença de fibras no macrófago alveolar e não no macrófago intersticial (Chang e cols., 1988). Com o aumento do tempo de exposição, os macrófagos intersticiais começam a se envolver no processo. A sílica, assim como o asbesto, é um poderoso estimulador do metabolismo do ácido araquidônico, ativando o mecanismo inflamatório (Larivee e cols., 1990).

A inalação de partículas de poeiras minerais produz, inicialmente, uma lesão inflamatória no alvéolo, caracterizada por uma alveolite. Esta inflamação é resultante da liberação de substâncias tóxicas e de mediadores da inflamação, após a interação da poeira com o sistema imunológico (Bégin e cols., 1987).

A reação começa a envolver radicais livres, enzimas proteolíticas e diversas outras células, dentre elas o neutrófilo e substâncias químicas, iniciando-se assim o processo de fibrose (Sjostrand e cols., 1991).

Uma vez no pulmão, a sílica e o asbesto chegam até os alvéolos. Parte deste material é removido pelo sistema muco ciliar e outra é fagocitada pelos polimorfonucleares e macrófagos que são atraídos rapidamente para o sítio de acumulação da poeira de sílica. Após a fagocitose da partícula, inicia-se a liberação de agentes inflamatórios, atração de fibroblastos e posterior formação de granuloma, substrato da lesão intersticial (Davis, 1986).

No nível celular, existe um envolvimento intenso do epitélio pulmonar. O epitélio é composto por 2 tipos diferentes de células. O pneumócito tipo I, recobrimo 95% da superfície alveolar. O pneumócito tipo II, fonte de surfactante que é a principal célula envolvida no reparo do epitélio pulmonar após destruição do pneumócito tipo I (Standiford, 1999). A agressão ao pneumócito tipo I é vista como o início do processo fibrogênico, seguido de hiperplasia e hipertrofia do pneumócito tipo II. Outra propriedade das células epiteliais é a capacidade de produzir fatores quimiotáticos para células inflamatórias, isto inclui, produção de leucotrienos, que podem atrair neutrófilo e monócitos para a lesão (Stites, 1991).

Um dos fatores que contribuem para a alveolite e a lesão produzida pela sílica é a hipertrofia e hiperplasia dos pneumócitos tipo II (Panos e cols., 1990). Alguns autores têm encontrado hiperplasia e hipertrofia de células alveolares tipo II (pneumócito tipo II) como resposta induzida pela sílica no pulmão (Struhar e cols. 1989; Kawada e cols., 1989).

O processo inflamatório pode ser caracterizado por um conjunto de alterações celulares (macrófagos, linfócitos, pneumócitos) (Sjostrand e cols., 1991), pela liberação de eicosanóides (Yoss, 1990; Kuhn, 1995), pela liberação de radicais livres (Ryrfeldt e cols., 1993) e, conseqüentemente, aumento de proteínas relacionadas à fase aguda da inflamação (Shellito & Sniek, 1990).

As proteínas da fase aguda da inflamação fazem parte da chamada imunidade "natural", inespecífica, em resposta a qualquer agente agressor (Stites, 1991). Dentre estas, incluem-se a proteína C reativa, fibrinogênio, ceruloplasmina e alfa 1 anti-tripsina. Elas se elevam no soro, durante a fase aguda da inflamação e têm a função auxiliadora na reparação do dano causado pelo agente agressor.

O aumento dos níveis séricos da proteína C reativa foi encontrado nos trabalhadores com pneumoconiose. Rasche et al (Rasche e cols., 1982) consideraram esta elevação como fator de predisposição para a pneumoconiose. Contudo, outros acreditam que seja devido a outros processos inflamatórios, incluindo a bronquite crônica (Rego e cols., 1991).

No processo inflamatório, causado pela sílica ou asbesto, ocorre o envolvimento do sistema imunológico. A resposta imunológica pode ser dividida em:

a) específica, cujos principais componentes são as células imunocompetentes, os linfócitos T e B.

b) inespecífica, composta principalmente de células sanguíneas fagocitárias mononucleoses, polimorfonucleares e pelo sistema do complemento.

Os linfócitos T são formados, principalmente, por subpopulações de linfócito T *helper* (fenótipo CD4) ou linfócitos T "supressor/citotóxico" (fenótipo CD8), sendo os responsáveis pela imunidade celular. Os linfócitos B, após estímulo antigênico, se diferenciam nos plasmócitos que produzem os anticorpos. Em resumo, a resposta imunológica pode ser de três tipos, a resposta do tipo hipersensibilidade retardada (Th₁), a resposta humoral (Th₂) e a resposta T citotóxica (Gong, 1994).

A resposta imunológica a um agente agressor requer um conjunto de interações celulares e bioquímicas envolvendo principalmente leucócitos polimorfonucleares, monócitos, linfócitos e eosinófilos. São também importantes várias outras substâncias solúveis chamadas genericamente de citocinas e que adotam diferentes nomenclaturas, dependendo das células que as produzem (linfocinas, monocinas etc.) ou da sua ação (interleucinas, fator de necrose tumoral etc.) (Lin, 1984; Janway, 1988).

De forma sucinta, podemos descrever a resposta imune como fagocitose e processamento do antígeno pelo macrófago. O antígeno processado se localiza na membrana celular junto a um antígeno da classe II do sistema de histocompatibilidade humano (HLA), sendo desta forma apresentado ao linfócito T "helper". Concomitantemente à apresentação do antígeno, o macrófago produz a IL-1, que atua no linfócito T estimulando a liberação de IL-2 e a sua expansão clonal. O linfócito T "helper", por sua vez, pode estimular o linfócito B para se transformar em plasmócito. Desta forma, o macrófago influencia e ativa os linfócitos (Davis, 1986; Begin, 1989).

A resposta inflamatória é complexa envolvendo diversos sistemas, como o imunológico e o endócrino. Não se teve a intenção de esgotar o assunto e, nos itens a seguir, serão detalhadas um pouco mais as patogenias da silicose e da asbestose.

PATOGENIA NA SILICOSE

A presença de dióxido de silício (SiO₂) ou sílica livre desencadeia a resposta celular inflamatória, iniciada no macrófago alveolar pulmonar. Na patogênese da silicose, incluem-se (Davis, 1986; Ziskind, 1976) :

1. Inalação de partículas contendo sílica, sua penetração e retenção nos alvéolos;

2. atração de macrófagos alveolares e linfócitos para o sítio de acumulação da poeira de sílica, onde ocorre a fagocitose da partícula principalmente pelo macrófago;
3. liberação de fatores quimiotáxicos pelos macrófagos, tal como o Leucotrieno B₄, atraindo neutrófilos que contribuem para a lesão tissular pela liberação de enzimas e possivelmente radicais livres;
4. lise do macrófago;
5. liberação do conteúdo da célula destruída, incluindo partícula de sílica;
6. ingestão de sílica por outro macrófago e a conseqüente lise célula;
7. produção de colágeno; e,
8. hialinização.

A sílica é um poderoso estimulador do metabolismo do ácido araquidônico, por ativar seletivamente a via 5 lipoxigenase, como ficou demonstrado em trabalhos experimentais (Englin, 1989). Inicia-se, então, um conjunto de reações inflamatórias, incluindo a via da hexosemonofosfato, com ativação de fosfolipase, produção de inositol, trifosfatos e diacilglicerol. No estudo dos efeitos citotóxicos da sílica foram analisados trabalhadores expostos, através do lavado broncoalveolar, sendo observado aumento significativo da atividade da desidrogenase láctica, fonte química de lesão, o que se verificou, também, em animais (Larivee, 1990).

Para a produção de alveolite após inalação da partícula, é necessária a interação entre a sílica e as células fagocitárias. Uma vez no pulmão, a sílica chega até os alvéolos, parte deste material é removido pelo sistema muco ciliar e outra, fagocitada pelos polimorfonucleares e macrófagos, que são atraídos rapidamente para o sítio de acumulação da poeira de sílica. Após a fagocitose da partícula, inicia-se a liberação de agentes inflamatórios (Whorth, 1983; NIOSH, 1988). Além disso, a exposição dos macrófagos à sílica influencia a proliferação de fibroblasto no pulmão (Jones, 1976), através da liberação da fibronectina, que é um dos fatores quimiotáxicos para fibroblasto. Outro fator, já mencionado, que contribui para a alveolite e a lesão produzida pela sílica é a hipertrofia e a hiperplasia dos pneumócitos tipo II (Struhar, 1989; Kawada, 1989).

A partir de estudos com macrófagos, monócitos e polimorfonucleares (PMN) de humanos expostos à sílica, tem-se analisado a importância dos principais mediadores inflamatórios, bem como a geração de radicais livres, especialmente o superóxido. Os PMN são potentes células inflamatórias, que migram para o pulmão, principalmente, na fase inicial da silicose. A liberação de O₂ atua destruindo o tecido pulmonar, provavelmente envolvendo a síntese de colágeno (Maly, 1988).

As células fagocitárias (neutrófilos, eosinófilos, monócitos e macrófagos) podem ser ativadas por uma grande quantidade de substâncias tais como peptídios quimiotáxicos (C5a),

lipídios (LTB4) ou imunocomplexos. Estas substâncias liberadas contribuem para o aumento de cálcio no citosol e a ativação da proteína C quinase. A proteína C quinase está associada ao aumento de NADPH oxidase, enzima-chave para iniciar a cascata dos derivados tóxicos do oxigênio (radicais livres). Durante a fagocitose, ocorre a captação de O₂ pelos polimorfonucleares e macrófagos com conseqüente produção de seus derivados tóxicos. A fagocitose é uma das fontes para o dano tecidual, pois, a produção desses derivados tóxicos, radicais livres parcialmente reduzidos, participam do processo do metabolismo do ácido aracdônico e da lesão tecidual (Davis, 1986).

Existe a migração de linfócitos para o local da lesão e isto tem chamado a atenção de pesquisadores, principalmente, com referência ao aumento do número de linfócito T-"helper" (Struhar, 1989), indicando que a célula T direta ou indiretamente influencia na inflamação, na fibrose, na manutenção da lesão pulmonar e na produção de citoquinas (Hubbard, 1989).

A lise do macrófago poderia ocorrer devido à formação de pontes de hidrogênio-receptores (oxigênio, nitrogênio e enxofre), através dos radicais hidroxilas situados na parte externa do mineral, modificando a permeabilidade da membrana lipoprotéica (Kunkel, 1989). Estas alterações ocorrem, principalmente, quando as partículas, englobadas no fagolisossoma do macrófago, iniciam a liberação de enzimas hidrolíticas dos lisossomas, que se espalham pelo citoplasma celular contribuindo para a destruição do macrófago (Ziskind, 1976).

Outras hipóteses têm sido levantadas, segundo as quais, a sílica livre seria capaz de iniciar a via alternativa de ativação do sistema de complemento, com a produção de um poderoso quimiotáxico, C5a, que atrai macrófagos para o sítio de deposição de poeira. A ativação do complemento poderia ser primariamente a causa da ruptura do macrófago, que também pode produzir componentes do sistema do complemento (Callis, 1986). A ativação do complemento e a liberação do "fator fibrogênico" causam a proliferação de fibroblastos e a formação de fibras colágenas e o depósito de substância hialina sobre as fibras. A substância hialina, formada pelo complexo antígeno-anticorpo, contém também complemento (Lugano, 1984).

Finalmente, após a liberação dos fatores "fibrogênicos", aumenta a quantidade de fibroblastos no local e conseqüente liberação de material fibroso (fibras colágenas). Forma-se a lesão silicótica, constituída de camadas concêntricas de tecido hialino fibroso (bulbo de cebola), tendo de permeio considerável quantidade de poeira. Posteriormente, estes nódulos aumentam de tamanho tomando o aspecto de micronodulações. Com a evolução da doença, os nódulos aumentam de tamanho, coalescem, formando áreas de fibrose com aspecto tumoral (Davis, 1986).

Na silicose aguda ocorre hipertrofia e hiperplasia dos pneumócitos tipo II, promovendo a liberação de material proteico e lipídico no espaço alveolar. A silicose com

proteínose alveolar compõe um padrão radiológico peculiar, devido ao preenchimento alveolar, o que lhe confere características radiológicas de edema pulmonar, reconhecido como silicoproteinose, que tem, como consequência, uma elevada taxa de mortalidade de seus portadores. A presença de neutrófilos no espaço alveolar neste tipo de silicose não pode ser ignorada. O neutrófilo quando ativado é capaz de secretar colagenase, elastase e diversas outras enzimas proteolíticas que degradam a matriz do tecido conectivo. Este tipo de injúria é particularmente bem observado em situações de intensa exposição á sílica. Esta condição humana conhecida como silicose aguda está associada com alta exposição ao quartzo (Cohen, 1999).

A característica histopatológica principal da forma aguda é a injúria celular e epitelial com consequente aumento da permeabilidade da membrana alvéolo-capilar. Em alguns trabalhos experimentais com sílica, ficou demonstrado sua ação direta no aumento da permeabilidade alvéolo-capilar; em outros, evidenciou-se a liberação dos surfactantes na patogênese da proteinose alveolar (Merchant, 1990).

Com relação a resposta humoral e enzimática no pulmão a sílica parece causar um afluxo de plasmócitos e a produção de anticorpos. Exames histológicos mostram o complexo antígeno-anticorpos precipitados (Schuyler, 1977). Chama-se a atenção para o achado de auto-anticorpos antinucleares (ANA) e de doenças auto-imunes freqüentes em pacientes com a forma acelerada e com a forma aguda da doença. Em observações realizadas em jateadores de areia com silicose, encontrou-se a presença em 44% dos jateadores, de anticorpos antinucleares positivos. Comparada a outras pneumoconioses, esta prevalência é bastante elevada. A análise deste grupo de pacientes, que apresentava ANA positivo, demonstrou que eles apresentavam uma maior incidência de grandes opacidades e cativações (Cowie, 1997). Além disso, foi descrito que o aumento do número de linfócitos no lavado bronquíolo alveolar estava associado ao aumento no soro de:

- a) todas as classes de imunoglobulinas (em alguns casos de até 3 vezes);
- b) dos componentes do complemento;
- c) de imunocomplexos circulantes; e
- d) do fator reumatóide.

Na resposta inflamatória inespecífica, tem sido demonstrada a elevação de proteína C reativa em grupos silicóticos, acompanhando-se, em alguns casos, de valores de fibrinogênio acima do normal. Isto pode refletir uma resposta inflamatória subclínica. (Nigan, 1990; Rego, 1991; Castro, 1994).

O acúmulo de neutrófilos tem sido observado em trabalhadores expostos a sílica com ou sem silicose. Em experimentação animal, surge um excesso de polimorfonucleares imediatamente após a exposição à poeira e que permanece durante uns sete meses após a

última exposição. A este respeito, Lugano e cols.(1984) relataram que macrófagos expostos *in vitro* à sílica liberavam um fator quimiotáxico para neutrófilo, que poderia ser o leucotrieno B4.

O papel da enzima conversora de angiotensina (ECA) tem sido a de marcador e sinalizador de atividade da doença granulomatosa pulmonar. A ECA é uma peptidildipeptidio hidrolase que se localiza principalmente na superfície das células endoteliais vasculares mas também, no sistema mononuclear fagocitário. O macrófago é uma fonte desta enzima e a sua elevação reflete o aumento da atividade macrofágica pulmonar. Fisiologicamente, a ECA é uma enzima-chave no sistema renina angiotensina e o seu aumento no soro tem sido relacionado a doenças granulomatosas primárias. A sarcoidose é uma das doenças mais estudadas e a atividade desta enzima funciona não só como marcador para o diagnóstico, como também, para o acompanhamento da terapia. A ECA pode estar aumentada nas doenças granulomatosas pulmonares como a silicose, asbestose, doenças como lepra e também nas não granulomatosas como hipertireoidismo e a colestase (Thompson, 1991).

Gualde e cols. (1977) informaram que indivíduos com padrão HLA (sistema de histocompatibilidade humano) AW19 e B18 teriam mais tendência a ter silicose, enquanto que os padrões HLA B7 seriam mais resistentes e que a prevalência de determinados antígenos de histocompatibilidade é mais elevada na população de silicóticos do que na população em geral (não exposta à sílica).

Em trabalho realizado no Japão, entre silicóticos e não silicóticos, houve um aumento na frequência de HLA-BW 54, - DR4, - DRW 53 nos silicóticos e que o HLA-BW52 e -DR4 seria um halotipo resistente para a silicose (Honda, 1988). Por outro lado, Setta, em 1996, avaliando a possibilidade de relação de silicose com HLA em 39 indivíduos silicóticos e 39 indivíduos não silicóticos expostos à sílica e 15 controles não expostos, não obteve nenhuma indicação que a suscetibilidade à silicose seja influenciada por gene HLA-A, B, DR ou DQ. Ainda avaliando a produção de TNF neste estudo, o autor encontrou uma associação entre a alta produção de TNF e o antígeno HLA-DR1. Em outro estudo americano com população na sua maioria não hispânica, houve um aumento de prevalência de B44 e A29 nos silicóticos, sendo que o A29 estava relacionado com a elevação de imunocomplexos e de IgA (Kreiss, 1989).

Em resumo, existem evidências do envolvimento do sistema imunológico nas várias fases do desenvolvimento da silicose, como vemos a seguir :

- 1- Aumento de auto-anticorpos nos doentes com silicose.
- 2- A lesão silicótica contém células plasmáticas e imunoglobulinas.
- 3- Há aumento de gamaglobulina nos silicóticos.
- 4- Encontra-se aumento de prevalência de doença auto-imune na silicose.

5- A presença de silicose influenciando o curso da doença do colágeno e vice-versa.

Em estudo realizado no nosso serviço, quando avaliamos o papel da imunologia em trabalhadores expostos à sílica, foi identificada uma população de doentes caracterizada por imagens radiológicas compatíveis com silicose, elevada proporção de sintomas, alterações funcionais respiratórias, como também médias elevadas nos valores de imunoglobulinas, C3, C4 e alfa-1-antitripsina. As alterações imunológicas foram interpretadas como representativas de inflamação crônica secundária à inalação de sílica. Como as alterações apareciam, também, no grupo exposto sem silicose, sugeriu-se que estas alterações pudessem anteceder as alterações radiológicas (Castro, 1994).

Para finalizar, é neste panorama que se insere o papel do biomarcador, a citocina, detalhada nos itens posteriores.

PATOGENIA DA ASBESTOSE

O processo patogênico da asbestose é relativamente semelhante ao da silicose. Os mecanismos para liberação de determinadas substâncias químicas são idênticos, devido a isto, serão ressaltados os aspectos específicos do processo patogênico da asbestose. A diferença fundamental está no tipo de material inalado. No caso do asbesto, por ser uma fibra, a ação de depuração do organismo torna-se mais complexa. É provável que características diferenciadas dos diversos tipos de asbesto (serpentina e anfíbolios) também possam interferir nos mecanismos de defesas e de doença. Portanto, algumas especificidades serão abordadas neste item.

As doenças relacionadas ao asbesto ocorrem pela exposição, inalação e retenção das fibras de asbesto no pulmão e devido à reação deste a estas fibras. As lesões são dose dependente, isto é, quanto maior a carga de exposição, maior o grau das lesões pulmonares e a gravidade destas. O tempo de latência para o aparecimento dos sinais e/ou sintomas é normalmente longo (20 a 30 anos), embora intensas exposições possam causar asbestose, num curto período de três anos, o que, porém, não é o habitual (Dee, 1995). A resposta do hospedeiro é mediada por macrófagos alveolares, que geram um processo inflamatório crônico. O processo de alveolite linfocitária, junto com o poder fibrogênico das fibras, contribui diretamente para a fibrose pulmonar. As fibras menores chegam com maior facilidade aos alvéolos.

O fato de o pulmão ter a maior área de contato com o meio externo torna-o mais vulnerável aos agentes externos agressores. As defesas pulmonares e suas reações são inicialmente iguais para os diversos agentes, diferenciando-se, posteriormente, em função de características próprias da partícula. O asbesto encontra-se dentre as fibras mais nocivas para o aparelho respiratório (Kamp, 1999).

A lesão inicial do asbesto se localiza próximo ao bronquíolo e com a continuidade da exposição inicia-se uma alveolite e posterior progressão para a fibrose. Corpos de asbesto ou corpos ferruginosos aparecem após curtos períodos de exposição, com uma estrutura variando de 10 a 115 µm de comprimento e se desenvolvem dentro do macrófago (Mossman, 1998). As fibras são cobertas por ferritinas, o que produz uma coloração azul prussiana. Os corpos de asbesto são freqüentemente encontrados em escarro de pessoas expostas ao asbesto e que podem continuar sua expectoração por anos, mesmo cessada a exposição.

A fibra é englobada pelo macrófago e alguns destes permanecem na região alveolar e outros no interstício caminhando em direção a regiões subpleurais. Após o influxo de macrófagos alveolares e intersticiais, sobrevêm uma série de eventos celulares e bioquímicos, dando início a reação pulmonar. Após a fagocitose das fibras pelos macrófagos, ocorrem modificações celulares com a chegada de neutrófilos e eosinófilos para o local, modificações bioquímicas como a produção de oxidantes (superóxidos e peróxido de hidrogênio), citocinas e vários outros fatores de crescimento. A liberação de tais substâncias atrai novas células que, por sua vez, atraem fibroblastos para a lesão. A fibrose é consequência final do processo de adoecimento. A fibrose causada pelo asbesto inclui a fibrose intersticial e a fibrose pleural (Magnani, 1993).

Uma das características da asbestose é a presença de alveolite neutrofilica. A presença de neutrófilos implica em produção crônica de radicais livres, causando o dano tecidual. Ainda como consequência da presença de neutrófilos ocorre um aumento de fatores quimiotáticos e liberação de citocinas. Em alguns casos, se identifica no processo inflamatório, a presença de células epiteliais displásicas, que podem desempenhar um papel importante no processo carcinogênico.

Quanto à liberação de radicais livres no pulmão, como já citado, o dano oxidativo ocorre com a inalação do asbesto. Diversas pesquisas sugerem que o asbesto contribui para o dano alveolar através da produção de radicais hidroxilas (-OH) e pela ação sobre macrófagos e neutrófilos na liberação de radicais livres. Durante a agressão pulmonar, verifica-se um aumento de superóxido e H₂O₂ no meio extracelular. Não raro se verifica a presença de myeloperoxidase, uma enzima que converte peróxido de hidrogênio em radicais livre, causadores do dano pulmonar. O Glutation, uma antioxidase importante, encontra-se diminuído no processo inflamatório, em pacientes com asbestose (Robledo, 1999).

Quando se considera a inflamação pulmonar no contexto da exposição ao asbesto, a principal célula envolvida no processo é o macrófago alveolar (MA). O MA é a célula primária efetora dos eventos inflamatórios até a fibrose (Rom, 1991).

Uma das primeiras evidências que o MA podia interagir com o fibroblasto foi demonstrado pelos trabalhos com sílica. Heppler e cols. (1967) conduziram uma pesquisa

demonstrando *in vitro* a produção de fatores capazes de induzirem a formação de colágeno a partir do macrófago. Posteriormente, diversos estudos demonstraram a ação do MA na regulação e liberação de mediadores estimuladores da proliferação de fibroblasto (Mac Loud, 1995).

Lemaire e cols (1983) verificaram em seus estudos, em culturas de macrófagos, um aumento de fator de crescimento de fibroblasto, após a exposição ao asbesto. Alguns outros fatores de crescimento, tais como, o fator de crescimento plaquetário, têm sido demonstrado após exposição ao asbesto, tanto *in vitro* quanto *in vivo*.

A fibra do asbesto não tem sua ação restrita apenas ao macrófago, mas também, no epitélio alveolar e no fibroblasto. Os danos causados pela fibra no epitélio, devido aos oxidantes ou pela própria fibra, permitem sua entrada no interstício pulmonar. Em seqüência, a fibra interaje com células do interstício, tal como o fibroblasto. Os resultados dos efeitos diretos do asbesto no fibroblasto, são controversos, ora autores encontram resultados positivos, ora outros, não conseguem determinar a ação direta do agente sobre a célula (Oberdorster, 1994).

Finalizando, o processo inflamatório causado pelo asbesto, pode fornecer pista no lavado bronquíolo alveolar (LBA), no sentido de esclarecer o processo da doença asbestose. O LBA pode ser utilizado visando o diagnóstico. Neste sentido algumas características do lavado incluem (Morgan, 1995):

- 1) Presença de polimorfonucler acima de 10% em não fumantes e um significativo aumento nos fumantes com asbestose.
- 2) Excesso de eosinófilo.
- 3) Linfocitose leve, com pequeno aumento na relação t-helper/t-supressor (CD4-CD8).
- 4) Aumento na prevalência de corpos ferruginosos.
- 5) Não há excesso de basófilo, como ocorre na fibrose pulmonar idiopática.

Alguns autores (Mossman, 1998; Morgan, 1995; Hayes, 1988) referem que o lavado bronquíolo alveolar pode ser utilizado na investigação precoce para a detecção do processo de alveolite, antes das anormalidades presentes na radiologia.

2.3 AS CITOQUINAS

O biomarcador pode representar o efeito da exposição: as transformações biológicas em fase precoce, as alterações estruturais e funcionais, a doença clínica ou o prognóstico. A presença de diferentes concentrações do biomarcador significará, provavelmente, diferentes

fases do processo de adoecimento. Os marcadores biológicos ou biomarcadores têm sido vistos como uma forma de compreender o evento biológico no contexto da exposição ambiental e/ou ocupacional (Hulka, 1992).

Os biomarcadores cumprem um papel de antecipar o desfecho final do processo de adoecimento. Eles funcionam como poderosa ferramenta na investigação das doenças e, em alguns casos, ajudam a compreender o mecanismo de ação do agente nocivo, o papel dos metabolitos, as reações bioquímicas e outros aspectos relacionados à associação da exposição-doença (Bernard, 1986).

A compreensão deste papel poderá permitir identificar precocemente os efeitos ainda na fase reversível da doença, trabalhando para o seu diagnóstico precoce.

Para exemplificar a importância do biomarcador, chamamos a atenção para o caso do câncer. A sobrevivência após o diagnóstico do câncer pelo asbesto ou o mesotelioma de pleura é baixa e a sua detecção ocorre nas fases avançadas da doença, portanto com pouca possibilidade de tratamento curativo. Os estudos dos biomarcadores para o câncer, incluem a identificação precoce de gens promotores, das alterações citogenéticas e outras substâncias capazes de diagnosticar precocemente.

Os marcadores biológicos são geralmente classificados como (Vine, 1990):

- marcadores de exposição

Um marcador biológico da exposição é "uma substância exógena ou seus metabolitos ou o produto de uma interação entre um agente xenobiótico e alguma molécula da célula alvo, que são medidas em um compartimento dentro do sistema orgânico". Demonstram a presença da exposição e, na maioria das vezes, não significam alteração patológica.

- marcadores de efeito

O marcador de efeito também é medido e avaliado em material biológico, mas seu significado expressa alterações patológicas ou o efeito orgânico da substância nociva em estudo.

A exposição continuada à poeira de sílica induz alterações respiratórias funcionais e parenquimatosas. O dano produzido pode ser permanente e não possuir tratamento efetivo para as lesões adquiridas. A compreensão dos mecanismos patogênicos poderia permitir identificar, precocemente, aqueles trabalhadores expostos com maior risco para o adoecimento, independente da intensidade de exposição (Mossman, 1998).

A identificação das principais citoquinas, como biomarcadores, envolvidas no processo constitui um passo importante para a sua identificação na população exposta.

O estudo do processo inflamatório pode contribuir para a compreensão da doença pulmonar ocupacional, descobrindo casos novos de doenças pulmonares, determinando a

relação de causalidade, identificando a relação entre doença pulmonar aguda e crônica, classificando a patogênese nos estágios iniciais da doença .

A frequência elevada de sintomas respiratórios encontrados por Castro e cols.(1992), correlacionando exposição, sintomas e função pulmonar em trabalhadores expostos à sílica, pode refletir a intensidade da exposição e a resposta do organismo à agressão, transformando os trabalhadores em sintomáticos respiratórios, apenas, por estarem na presença da poeira. Portanto, é necessário conhecer o processo de adoecimento para que se desenvolva atuação no âmbito da saúde pública, à luz destes conhecimentos.

Alguns estudos demonstram claramente a presença de doenças pulmonares em trabalhadores com radiologia normal (Epler e cols.,1978; Kipen e cols.,1987; Staples e cols.,1989).

Na prática clínica ambulatorial, algumas dificuldades são vividas no momento do diagnóstico. Alguns trabalhadores expostos à poeiras minerais apresentam sintomatologia pulmonar, entretanto, com exames radiológicos e funcionais dentro da normalidade. Nestes casos, é possível, que a utilização de um biomarcador, possa esclarecer o processo de adoecimento.

Um estudo realizado em 1997, em São Paulo, por Terra e cols. (1997), utilizando Gálio-67 para avaliar atividade inflamatória em 37 trabalhadores de uma indústria de abrasivos, com 14 pneumoconióticos, encontraram 32 com cintilografias positivas e 5 negativas. O grupo controle não revelou captação. Todos os pneumoconióticos mostraram uma correlação positiva ($p < 0,0094$) entre lesões e a intensidade da captação pulmonar. Mesmo em trabalhadores, que já haviam sido retirados da exposição, apresentaram captação positiva, sugerindo a presença de atividade inflamatória pulmonar.

O significado de pulmão inflamado já exclui, esta população, da definição de saúde plena. Se esta afirmação estiver correta e se o número de casos estiver acima do esperado para uma população reconhecidamente não exposta, justifica-se uma ação e intervenção no ambiente de trabalho, no sentido da preservação da saúde e a prevenção de doenças pulmonares.

A frequência elevada de presença de determinados marcadores e de doenças encontradas, nos dá a consistência necessária para apontar os principais fatores de risco presentes no ambiente de trabalho.

Os estudos de citocinas no processo das pneumoconioses não têm sido volumosos. Em recente levantamento, realizado em nosso serviço, através do “medline”, encontrou-se 331 trabalhos publicados sobre citocinas e tuberculose, 821 sobre citocinas e AIDS, 814 sobre citocinas e asma e 157 artigos sobre citocinas e pneumoconioses. Tais dados podem

nos dar a dimensão do quanto precisamos avançar na compreensão do papel das citocinas, nas doenças ocupacionais pulmonares.

Verificou-se na literatura (Brandt-Rauf e cols., 1992; Dubois, 1989; Schwartz, 1993), que boa parte dos estudos sobre dosagem destas substâncias têm sido realizados em exames de lavado brônquico e escarro. Entretanto, optou-se neste estudo por utilizar o sangue periférico, tendo em vista, oferecer subsídios básicos para o uso desta técnica em serviços, uma vez que possibilita uma maior facilidade no acesso ao material de estudo, sendo também mais econômica e com menor risco. Com este intuito, algumas investigações foram realizadas (Brandt-Rauf e cols., 1992), para saber se o processo inflamatório ou fibrótico podem ser expressos no soro sanguíneo, através das citocinas. Dentre estes, Ziegenhagen e cols. (1996), estudaram os níveis de IL-8 no soro e no lavado brônquico de 42 pacientes com fibrose idiopática e de 20 controles. Suas conclusões mostraram uma correlação entre IL-8 no soro e no lavado com a atividade da doença inflamatória. Tal achado, demonstrou a possibilidade do uso do soro sanguíneo na investigação e no monitoramento dos pacientes.

Até o final dos anos 70, diversas substâncias eram descritas como participadoras no processo inflamatório (Schall, 1994). Algumas delas, embora com nomes diferentes, tinham ações parecidas e o que mudava, era o método de detecção biológica. Aos poucos, os pesquisadores foram buscando uma linguagem comum para as substâncias. A família das citocinas surge nos anos 80 como um grupo de moléculas envolvido na inflamação dos tecidos (Borish, 1996).

Surgem promissoras, como se a compreensão do seu papel, desvendasse mistérios até então escondidos. O conhecimento do processo inflamatório, a resposta ao ataque e a injúria, a capacidade de atrair células brancas e iniciar a liberação de enzimas para a destruição do agente agressor, torna o estudo das citocinas cada vez mais atraente (Polito, 1998).

Cada tipo de citocina tem uma representação genotípica. Dependendo da sua localização, teremos duas grandes famílias (Adams, 1997):

- 1) a subfamília alfa, referida também como 4q, por se localizar no cromossomo 4q 12-21. Nesta subfamília as duas moléculas de cisteína são separadas por um único aminoácido chamado C-X-C;
- 2) a subfamília beta ou 17q, com representação cromossomial no 17q 11-32 (cromossoma 11), apresenta as duas moléculas de cisteína adjacentes, chamadas de C-C. Existem ainda outras formações e outras representações cromossomiais, como o delta-citocina ou C-X3-C ou C-X-X-X-C.

As citocinas são pequenos polipeptídios mediadores da inflamação e, dependendo do seu sítio de ação, podem desenvolver diversas atividades biológicas. Elas possuem um leque enorme de ações e eventos, incluindo inflamação, atuação sobre diferenciação e crescimento

celular, fibrogênese e homeostase (Vignola, 1998). Ao longo dos anos, estas substâncias tiveram vários nomes, dependendo do sítio de sua ação ou do seu comportamento dentro de um evento biológico: nomes, portanto, como pirogênios endógenos ou fator estimulante de linfócitos foram bastante utilizados. Ainda hoje alguns nomes permanecem na literatura como Fator de Necrose Tumoral ou o interferon gama; todavia, para a maioria é dado o nome de interleucina, acompanhada de um número após ter sido clonada e seqüenciada (Harada, 1996).

O termo interleucina foi sugerido em 1979 durante o Workshop sobre Linfocina realizado em Ermatingen, Suíça, para designar uma família de moléculas produzidas por monócitos. Até então essas substâncias recebiam o nome baseado na sua ação biológica ou no sítio de sua ação. Entretanto, diferentes pesquisas indicavam uma semelhança na ação dessas substâncias. A proposta de assumir o mesmo nome e alterar a numeração final foi aceita (Borish, 1996).

As citocinas podem ser autócrinas, parácrinas ou endócrinas. A atividade endócrina ocorre quando a citocina é produzida por um órgão e movimenta-se para outro órgão para exercer sua função. Um bom exemplo é na isquemia hepática, onde o fator de necrose tumoral é produzido no fígado e age no pulmão causando o dano pulmonar. Outro exemplo é o papel da IL-1, causando febre pelo estímulo no hipotálamo. A parácrina ocorre quando a ação da citocina é sobre a célula vizinha. Exemplo disto é quando o macrófago pulmonar secreta Fator de Necrose Tumoral e interleucina-1(IL-1) para agir sobre células epiteliais tipo II, induzindo a síntese de interleucina-8(IL-8). O efeito autócrino é demonstrado, quando uma citocina produzida, pode ser auto-regulada pelo seu excesso ou por outra citocina produzida pela mesma célula (Adams e cols., 1997; Lemaire, 1991). Exemplo disto é a função da IL-2, produzida pela célula T estimulando a própria célula T, para aumentar sua própria produção (Harada, 1996).

As citocinas têm uma estrutura protéica com a capacidade de induzir migração de subconjuntos específicos de leucócitos. As citocinas vão além da mera ação como fatores quimiotáticos, visto que também são implicadas em ativação de leucócitos, função antimicrobiana, inclusive um papel protetor na infecção pelo HIV. A capacidade das citocinas de promover migração de leucócitos é, provavelmente, a sua função biológica mais importante. Elas contribuem, primeiramente, para o recrutamento de leucócitos, ativando moléculas de adesão para células do endotélio e proteínas de matriz extracelular. São capazes de induzir a migração de subgrupos de leucócitos, têm um papel importante na geração da inflamação e ainda têm um potencial terapêutico em diversas doenças (Lemaire, 1986; Carré, 1993).

Como estas substâncias têm um importante papel em inúmeras doenças inflamatórias, sugere-se que elas possam ser úteis na ação terapêutica. Têm sido promissoras as observações

iniciais de anticorpos de neutralizadores em modelos animais experimentais de inflamação. Por exemplo, um anticorpo anti-IL-8 foi altamente eficaz, prevenindo acumulação de neutrófilo e dano tecidual em um modelo de coelho com dano isquêmico e alterações de perfusão no pulmão (Laurent, 1997). Este achado apóia a noção de que uma única citocina pode ter um papel dominante no processo inflamatório, o que encoraja as pesquisas no desenvolvimento de terapias baseadas em neutralização de citocinas individuais. Entretanto, algumas precauções devem ser tomadas quando se trata de terapias com anticitoquinas. O recrutamento e a ativação de leucócitos são aspectos-chave da resposta protetora contra a invasão dos agentes patogênicos. Neste contexto, deve-se ter o cuidado para não prejudicar uma resposta natural do organismo contra os agentes agressores (Adams e cols., 1997).

Resumidamente, mostra-se no quadro 4 as principais fontes de liberação da citocinas e suas principais atividades.

Foram descritas até a presente data pelo menos 28 interleucinas. As principais relacionadas com inflamação são as interleucina-1 (IL-1), IL-4, IL-6, IL-8. Os interferons (IFN) pertencem ao grupo das citocinas, sendo que o IFN tipo II e o IFN gama, produzidos pelas células T, funcionam como um importante ativador de macrófago e têm ação sinérgica com outras citocinas (Polito, 1998).

As citocinas humanas são estruturalmente relacionadas e subdivididas em alfa e beta, como já visto anteriormente. A subfamília alfa possui duas moléculas de cisteína separadas por um aminoácido; a subfamília beta possui duas cisteínas subjacentes. Esta subdivisão é importante pois está associada à capacidade de ação do sugrupo de leucócitos. Por exemplo, a citocina IL-8 alfa tem sua ação predominante nos neutrófilos, e a IL-8 beta tem sua ação nos linfócitos, monócitos e eosinófilos (Borish, 1996).

Quadro 4 - Principais fontes e atividades atribuídas às citocinas.

Citocinas	Principais fontes	Principais atividades
IL-1	Macrófago	Ativação de célula B e T, febre, inflamação
IL-2	Célula T	Proliferação de célula T
IL-3	Célula T	Crescimento de vários tipos de células
IL-4	Célula T	Diferenciação e crescimento célula B
IL-5	Célula T	Crescimento eosinófilo e célula B
IL-6	Célula T e macrófago	Estimula célula B, inflamação
IL-7	Estroma das células	Diferenciação precoce de célula B e T
IL-8	Macrófago	Atração de Neutrófilo (PMN)
IL-9	Célula T	Mitogenese
IL-10	Célula T	Inibe produção de citocina Th1
IL-11	Estroma de medula ósea	Hematopoiese
IL-12	APC	Estimula célula T
IL-13	Célula T	Similar ao IL-4
IL-14	Célula T e célula dendrítica	Memória da célula B
IL-15	Célula T	Similar ao IL-2
IL-16	-	-
TNF alfa	Macrófago	Inflamação e morte de células tumorais
TNF beta	Célula T	Inflamação, morte de células tumorais e aumenta a fagocitose

Fonte: Adams, 1997

A função biológica mais importante das citocinas, talvez, seja a sua capacidade de promover a migração de leucócitos. Atrai leucócitos ativando moléculas de adesão do endotélio e proteínas da matriz extracelular.

As citocinas podem ser pró-inflamatórias, anti-inflamatórias, pró-fibróticas e anti-fibróticas. As citocinas pró-inflamatórias são as que iniciam a mediação da resposta inflamatória à agressão do agente nocivo. Os protótipos destas citocinas são a IL-1 e o TNF α que, além de recrutar e ativar células inflamatórias, também ativam outras células, tais como fibroblastos, células epiteliais e endoteliais (Driscoll e cols. 1993; Strieter, 1989; Huaux, 1995). Estas duas citocinas são ainda indutoras da cascata, atraindo outras citocinas pró-inflamatórias como a IL-8 e IL-6 (Huaux, 1995).

As citocinas consideradas pró-inflamatórias na alveolite são: TNF α , IL-1, MIP 1, MIP 2, MCP e com dúvidas para a IL-6. As consideradas anti-inflamatórias no processo de alveolite são: TGF β , IL-10, IL-13, IL-11. As citocinas que atuam na fibrose e consideradas pró-fibróticas são: FGF, MCP, PDGF, IGF, TNF α , TGF β , TGF α , IL-1, IL-4, IL-5, IL-11, IL-

13 com dúvidas para a IL-6 e GM-CSF . As consideradas anti-fibróticas são: IL-1ra, sTNFR, IFN- γ .

Descreve-se abaixo algumas propriedades das citocinas conhecidas e referenciadas como “rede de citocinas” (Huaux, 1998).

A - Redundância - diferentes citocinas têm ação similar.

B - Pleiotropismo - a citocina tende a ter diferentes efeitos em diferentes circunstâncias.

C - Sinergismo/antagonismo – as citocinas podem agir juntas e/ou aumentar seu efeito uma sobre a outra. Podem ainda agir como antagonista de outra citocina.

D - Cascata de citocinas - uma citocina pode aumentar ou diminuir a produção de outra citocina.

E - Transmodulação do receptor - uma citocina pode aumentar ou diminuir a expressão dos receptores para outra citocina.

Talvez conhecendo melhor as citocinas, será possível determinar, com maior precisão, o seu papel como marcadores da doença, como indicadores de prognósticos para morbidade e mortalidade e como as substâncias a serem manipuladas terapêuticamente.

Cada citocina tem estudos completos sobre seus efeitos, fontes, estrutura e ações. Entretanto, apenas as citocinas analisadas neste estudo (TNF α , IL-1 β , IL-6) terão seu detalhamento quanto à fonte, estrutura e efeitos biológicos no organismo.

O fator de necrose tumoral (TNF, do inglês), foi originariamente encontrado no soro de rato, após injeção de endotoxina produzida pelo *Mycobacterium Bovis* (Beutler, 1989). O TNF mostrou-se citotóxico e citostático *in vivo* mas não *in vitro* e causou necrose em células tumorais de ratos. As duas principais moléculas conhecidas são o TNF alfa (antiga caquexina) e o TNF beta (antiga linfotoxina). Existem ainda dois receptores conhecidos para TNF alfa e beta: são os p55 e o p75, presentes em alguns tipos de células, especialmente naquelas de origem mielóide. Estes receptores participam de algumas ações do TNF. Além disso, existe uma regulação neuroendócrina: um neurotransmissor SP induz a síntese de TNF alfa, IL-1 β e IL-6 no macrófago e estimula a síntese de ACTH (corticotropina) na pituitária. O ACTH estimula a síntese de glicocorticóide, que inibe a síntese de IL-1 β , IL-6 e TNF alfa *in vivo*, estabelecendo, assim, um *feedback* negativo entre o sistema imune e o sistema neuroendócrino (Bonavida, 1990).

O efeito biológico do TNF alfa e beta são muito parecidos, embora o TNF beta frequentemente seja menos potente (Trady, 1993).

TNF alfa - é secretada por macrófagos, neutrófilos e células T. Células CD4 secretam TNF alfa enquanto CD8 secretam menos ou nenhum TNF alfa. Às vezes, fibroblastos, quando estimulados, podem secretar o TNF alfa. A síntese ainda é induzida pela presença de

interferons, bradicinina, imunocomplexos, inibidores da cicloxigenase e fator de ativação plaquetária. A liberação de TNF alfa é inibida pela IL-6, TGF beta, vitamina D3, prostaglandina E2, dexametasona, ciclosporim A e antagonista dos fatores de ativação plaquetária (Davis, 1987; Jones, 1989).

É considerada uma citocina pró-inflamatória e pró-fibrótica (Huax, 1998). Possui um grande espectro biológico, causa citólise em células tumorais, induz necrose hemorrágica em tumores transplantados, aumenta o poder de fagocitose, modula a expressão de outras citocinas (IL-1 e IL-6), induz a reabsorção óssea, promove a síntese do colágeno e de prostaglandina E2 pelo fibroblasto, estimula a classe I e II HLA para diferenciação antigênica e finalmente desempenha papel importante na trombose venosa, arteriosclerose, vasculites, coagulação intravascular disseminada e choque séptico. Sua participação imunológica aumenta a proliferação de célula T, algumas subpopulações respondem apenas com a IL-2. Na presença de IL-2, o TNF alfa promove, também, a proliferação da célula B (Bronckaert, 1993).

O significado clínico do TNF α encontra-se ainda sob estudos experimentais. Avalia-se sua função como biomarcador da existência e atividade de doença. Sua atividade terapêutica intratumoral tem sido considerada efetiva, mas ainda longe de se tornar um tratamento regular no ser humano (Goillot, 1992; Grünfeld, 1991).

TNF beta - é produzido predominantemente por leucócitos e célula T. Pode ser secretado também por fibroblasto, astrócitos, células endoteliais, células epiteliais e algumas células pré-B. A sua síntese é estimulada por interferons e IL-2. Em seres humanos, o TNF beta e o TNF alfa são homólogos em quase 70%, ou seja, com a mesma seqüência de aminoácidos. Os mesmos receptores de TNF alfa servem para TNF beta (Picarella, 1993).

O TNF beta age sobre diferentes células. Apresenta um espectro de ação bastante similar ao TNF alfa, mas, parece ser menos potente. A aplicação clínica deste fator encontra-se em estágios iniciais. No campo de biomarcador, níveis desta citocina, no soro de pacientes com meningococemia, têm mostrado correlação com a morbidade e a mortalidade da doença.

Interleucina 6 - as principais fontes de produção são monócitos, fibroblastos, células endoteliais, macrófagos, células T e B, granulócitos, eosinófilo, mastócitos, osteoblastos e algumas células carcinomatosas de bexiga e coração. A síntese é estimulada por IL-1, TNF, PDGF e endotoxinas bacterianas. No fibroblasto, pode ser estimulada por interferon beta, TNF alfa e infecções virais. No epitélio e no endotélio a sua síntese é estimulada por IL-17, e alguns antibióticos macrolídios também estimulam a produção de IL-6 nos monócitos. Os glicocorticóides inibem a produção da IL-6, IL-4 e TGF beta inibem no macrófago. A IL-6

tem sua expressão genética no cromossoma 7p21-p14, possui diversos receptores para a sua molécula na célula T e B, monócitos e macrófagos (Akira, 1993).

Na atividade biológica, a IL-6 é uma dos maiores mediadores fisiológicos da fase aguda da inflamação. A IL-6, como a IL-1, estimula a síntese de ACTH na pituitária e é capaz de induzir a maturação da célula B para secretar imunoglobulinas, se ela for pré-ativada pela IL-4. Este estímulo eleva a IgG em níveis de 120 a 400 vezes mais que os valores usuais no soro. Na presença de IL-2, a IL-6 estimula a diferenciação da célula T para o seu amadurecimento, em concentrações de apenas 0,002 ng/ml, funciona como um dos maiores moduladores do crescimento de mielomas (Abramewicz, 1989).

Quanto ao significado clínico, a IL-6 tem sido utilizada para determinar e monitorar a atividade de mielomas e leucemias. Concentrações elevadas de IL-6 têm sido encontradas na artrite reumatóide, linfomas, hipergamaglobulinemia, anemia, mixomas cardíacos, cirrose hepática e na fase aguda da inflamação. Tem um papel importante na patogênese da poliartrite crônica juntamente com IL-1 e IL-8, com elevação no líquido sinovial. Baixos níveis de IL-6 são observados em gamopatias monoclonais (Bauer, 1991).

Na área de tratamento, tem sido sugerido, devido ao seu efeito nas células hematopoiética, que a IL-6 possa ser útil nos casos de anemia e trombocitopenia. Pré-tratamento com IL-3 e subsequente administração de IL-6 têm aumentado consideravelmente, a contagem de plaquetas. Têm-se mostrado promissor a combinação com algumas outras citocinas, no tratamento de alguns tipos de câncer (Amadon, 1989). A detecção de IL-6 no líquido amniótico pode ser indicador de infecção intra-uterina. Em pacientes com glomerulonefrite mesangioproliferativa, a presença de IL-6 na urina funciona como indicador de atividade de doença. Níveis de IL-6 no soro e na urina também se mostram como fator de atividade na doença de Kawasaki (Bataille, 1989).

Interleucina -1 - foi originariamente descrita como fator de ativação da célula T e conhecido, também, como fator pirogênico endógeno. A principal fonte de produção é o monócito, embora ela também seja produzida por macrófago alveolar ativado, células de Kupffer, neutrófilos, células endoteliais e epiteliais, osteoclastos, células B e T e células de Langerhans da pele. A IL-1 alfa e a IL-1 beta são homólogos em humanos de 61 a 65% na seqüência de proteína. A alfa e beta são codificadas em dois diferentes gens; em seres humanos a IL-1 situa-se no cromossoma 2 (IL-1 alfa = 2q13 e IL-1 beta = 2q13-q21). O isolamento do RNA mensageiro, confirmou que a família genética da Interleucina-1 (IL-1) existe no homem e em outros animais. A família da IL-1 consiste de 3 gens localizados no braço do cromossoma 2 do homem e existe um indicativo de que este gen era comum a 350 milhões de anos atrás (Dinarello, 1994).

Existem 3 códigos protéicos distintos para a família da IL-1 mas, estruturalmente, a IL-1 alfa e beta são homólogos. As duas desenvolvem múltiplas funções mas, funcionam como agonista para o terceiro membro da família, a IL-1 antagonista receptor (do inglês, IL-1 Ra). A primeira IL-1 foi clonada por Auron e cols. (1984), do monócito do sangue periférico, quando isolaram uma cadeia de 269 aminoácidos.

A produção de IL-1 é estimulada durante processos infecciosos e inflamatórios na presença de imunocomplexos, cascata de complementos, fatores da coagulação bem como aumenta, também, quando estimuladas por outras citocinas, como o interferon gama, TNF alfa. Macrófagos infectados por vírus produzem grande quantidade de IL-1. No caso do TNF alfa, estimula principalmente a IL-1 beta. Por outro lado, certas citocinas, tais como IL-4, IL-10 e IL-13 têm um efeito supressivo na síntese de IL-1; algumas outras, como a IL-6 e o TGF beta possuem um poder menor de supressão. Finalmente, pessoas que se submeteram à dieta rica de ácidos gordurosos não saturados (omega 3) tiveram uma redução na capacidade de produzir IL-1 (Roux-Lombard, 1997).

Apesar de estruturalmente similar a IL-1, alfa e beta têm ações diferentes e mecanismo de expressão, síntese e secreção distintas. A IL-1 beta é mais estudada do que a IL-1 alfa em seres humanos. Os efeitos biológicos são equivalentes, apenas a IL-1 beta parece ter uma ação cerebral maior (Auron, 1984).

A principal atividade da IL-1 é o estímulo de células T "helper" induzida a secretar IL-2. A ação da IL-1 sobre a célula B promove sua proliferação e síntese de imunoglobulinas. Ela age também sobre tumores, promovendo sua regressão *in vitro*. É, também, um forte fator de atração para neutrófilo ativando o poder oxidativo desta célula.

O principal significado clínico da IL-1 está ligado ao poder de estimular células T, podendo ser útil após tratamento de câncer, com terapia imunossupressora e drogas citostática. Funciona também, como estimulador da hematopoiese, podendo também, proteger de efeitos colaterais na terapia do câncer. Por participar ativamente do processo inflamatório, vários estudos são desenvolvidos com o objetivo de mostrar a sua utilização como marcador de atividade de doença .

As informações fornecidas sobre as três citocinas foram necessárias para a compreensão do seu papel no processo de pneumoconiose. O item seguinte irá fornecer maiores detalhes sobre as ações destas citocinas no processo de doença causada pelas poeiras minerais.

AS CITOQUINAS E AS PNEUMOCONIOSES

De forma sucinta será fornecido um panorama geral sobre as citocinas e a fibrose pulmonar, mas será objeto de maior informação as citocinas estudadas neste trabalho. Serão mostrados os principais estudos sobre a IL-1 β , IL-6 e TNF α e sua relação com a silicose e a asbestose.

A fibrose pulmonar, substrato da doença intersticial pulmonar relacionada a poeiras minerais, corresponde a um acúmulo de colágeno no pulmão, a partir de depósitos de fibrinas, liberado pelo fibroblasto estimulado pela presença de citocinas no interstício pulmonar. Certas citocinas são produzidas por células atraídas pela presença da poeira, chamadas de fatores quimiotáticos, portanto as citocinas são as principais proteínas envolvidas no processo de fibrose (Carré, 1991).

As citocinas mais estudadas e envolvidas no processo da silicose e da asbestose são a IL-1, TNF α e IL-6. Estas têm sido avaliadas como biomarcadores da fibrose pulmonar (Lenes, 1994; Vanhee e cols., 1995; Davis e cols., 1996; Partaner e cols., 1995). Em alguns casos, como fator preditivo de doença e, em outros estudos, como fator de gravidade da doença (Vaillant, 1993).

Além destas citocinas, a TGF β encontra-se associada á fibrose pulmonar em seres humanos e animais. A elevação tem sido relatada na asbestose por Khalil e cols. (1996) e na silicose por Jagirdar e cols (1996).

Alguns dos efeitos do asbesto e da sílica podem ser reproduzidos em experimentos animais. O desenvolvimento de estudos, em modelo animal, têm contribuído para o conhecimento das alterações celulares no processo de fibrose pulmonar, induzida por poeira. No modelo animal, os experimentos e, principalmente, a dose de exposição podem ser controlados e seus efeitos medidos e quantificados. Mesmo neste tipo de modelo, alguns elementos-chave que envolvem a resposta celular inflamatória e a fibrose ainda são inconclusivas. Ainda assim, a extrapolação dos estudos em animais, no processo de adoecimento para a condição humana, tem sido sempre controversa. No entanto, dependendo do experimento e da nocividade do risco humano no trabalho, estes devem ser analisados à luz dos estudos em animais (Piguet, 1993; Elias, 1996; Bissonnette, 1989).

O aumento de IL-1 foi relatado em vários estudos de silicose (Oghiso e cols., 1986; Struhar e cols., 1989; Driscoll e cols., 1990; Kussaka e cols., 1990).

Piguet e cols. (1990) encontraram um aumento significativo de TNF-alfa no processo de fibrose induzido por sílica em ratos. Driscoll e cols., em 1990, também encontraram aumento de TNF-alfa em doses de 50 mg/kg na mesma proporção, quando ratos eram estimulados com lipopolissacarídeos (LPS), potente estimulador e indutor de citocinas no macrófago.

Em trabalho recente, Schins e cols. (1995) concluíram que a TNF-alfa poderia ser um excelente marcador de progressão de doença, quando dosaram TNF-alfa em 1987 em 40 mineiros com pneumoconiose de carvão. Após cinco anos, os mineiros que evidenciaram progressão da doença apresentavam níveis mais altos de TNF-alfa, apresentando um risco relativo (RR) de 8,1. Entretanto, neste trabalho, a TNF-alfa não se mostrou um bom marcador de exposição quando comparado ao grupo controle.

A IL-6 é pouco estudada, mas alguns estudos já demonstram a sua presença no processo de silicose, Piguet e cols. (1990), detectaram a IL-6 em nódulos silicóticos de ratos.

Mohr e cols. (1991) expuseram ratos ao aerosol de quartzo (sílica livre) e examinaram 4 a 9 meses após a exposição. Detectaram partículas de sílica nos macrófagos e no parenquima pulmonar. Quando testaram funcionalmente o macrófago, nenhuma liberação espontânea de TNF α foi observada. Entretanto, quando o macrófago era re-exposto e estimulado com baixa concentração de lipolisacarídeos (LPS) havia uma resposta elevada na produção de TNF α . Na ausência de contato com a sílica, o macrófago peritoneal apresentava uma baixa resposta na produção de TNF α , mesmo após estimulado por LPS. Os resultados desta pesquisa experimental levaram o grupo a concluir que a silicose estaria associada a uma imunoestimulação geral no processo de silicose.

Lesua e cols. (1994) realizaram lavado broncoalveolar em trabalhadores com pneumoconiose de carvão e em um grupo com fibrose idiopática e compararam com controle não fumante. O estudo mostrou aumento de celularidade e aumento de IL-6 com diminuição de interferon.

Vanhée e cols.(1995) avaliaram a presença de TNF α , IL-1 β e IL-6 em 12 pacientes com pneumoconiose simples e seis com fibrose progressiva . Neles, foi encontrada grande quantidade de TNF α e IL-1 β secretada por monócitos do sangue quando comparados com controles. Por outro lado, macrófagos alveolares de pacientes com pneumoconiose do carvão liberaram grande quantidade de TNF α e IL-6, mas não IL-1 β , segundo estudos realizados por Vanhée et al., 1995.

Outro estudo interessante foi realizado por Borm et al., em 1988. Os autores encontraram aumento de TNF α em 66 mineradores com pneumoconiose. Nesta pesquisa o que mais chamou a atenção foi a razão de chance (OR, *odds ratio*) de 6,3 entre os casos de pequenas opacidades (0/1, 1/0, 1/1,1/2) e os controles (Borm et al, 1988).

Estudo japonês (Takuri e cols, 1997) avaliou a presença de TNF α e IL-1 β em trabalhadores portadores de silicose, assim distribuídos: 28 com pequenas opacidades, categoria 2 e 3, e 43 com grandes opacidades. Comparou-os com 20 indivíduos saudáveis, sem silicose e sem inflamação aguda. Os resultados mostraram um aumento significativo dos

níveis de TNF α no soro dos casos comparados com o grupo controle. A IL-1 β não foi detectada, nem no soro dos trabalhadores com silicose e nem no soro dos controles

Os estudos com asbestos ainda são escassos. Entretanto, foi verificada a liberação de determinadas interleucinas nos trabalhadores expostos ao amianto. Hartman e cols. (1984) e Lemaire (1991) encontraram aumento significativo de liberação de IL-1 pelos macrófagos e em estágios precoces do processo inflamatório desta patologia. Lemaire encontrou, em 1985, aumento de TNF na fibrose induzida por asbestos, seis semanas após instilação traqueal em ratos e subsequente aparecimento da lesão fibrosa nos modelos experimentais. Níveis de IL-6 também foram encontrados três semanas após a exposição ao asbestos. Entretanto, Navarro et cols. (1989) encontraram uma diminuição ao final de seis semanas. Tal fato pode demonstrar claramente a inter-relação entre as citocinas, possivelmente, um mecanismo de inibição e produção em estágios diferentes da lesão.

Pantaner e cols. (1995) dosaram TNF α no soro de 111 pacientes com asbestose de 1981 a 1987, acompanhando-os até 1993. Durante o período de acompanhamento, surgiram 38 casos de câncer relacionados ao asbestos. Os resultados mostram médias mais elevadas nos casos de câncer, comparados com os que não desenvolveram câncer. O que chama a atenção, neste estudo, é o fato de que os que desenvolveram câncer, as concentrações de TNF α se mantiveram elevadas em todo o período de acompanhamento. Neste trabalho a TNF α não se correlacionou com a severidade e a progressão da asbestose.

Simeonova e cols. (1997) estudaram o papel da produção local da IL-6, através do lavado brônquico de seis indivíduos, sem sintomas de doença respiratória e seis indivíduos expostos ao asbestos com fibrose confirmada por biópsia. Os autores encontraram uma taxa elevada de IL-6, estatisticamente significativa, quando comparada com o grupo controle. Concluem que há uma produção local importante, pelas células do epitélio pulmonar, em resposta ao asbestos e que, esta produção contribui, em parte, para o processo de alveolite e fibrose na doença do asbestos.

Mutsaers e cols. (1998) não evidenciaram o papel do TNF α e da IL-1 β quando estudaram a atividade mitogênica do fibroblasto e a produção destas citocinas no lavado brônquico, em 24 trabalhadores com asbestose, 34 trabalhadores expostos ao asbestos e 10 não expostos como controle. A atividade mitogênica estava muito mais elevada nos trabalhadores com asbestose e nos expostos, mas não apresentou redução desta atividade quando incubado com anticorpo anti-TNF α e anti-IL-1 β . Ao final do estudo, concluíram que o lavado brônquico dos pacientes expostos e com asbestose possui uma atividade mitogênica, mas que o TNF α e a IL-1 β não contribuem para esta atividade.

Perkins e cols. (1993) avaliaram *in vitro*, através de cultura de macrófago a liberação de TNF α , IL-6, IL-1 β e PGE2 em seis trabalhadores com elevada exposição ao asbestos e

cinco trabalhadores com exposição leve, sem critérios para asbestose. Os autores encontraram uma quantidade maior das citocinas no grupo com exposição mais elevada e, sugeriram a possibilidade destas citocinas funcionarem como marcadores de atividade fibroblástica, mesmo na ausência de fibrose.

Zhang e cols. (1993) estudaram o lavado brônquico de 9 trabalhadores (todos do sexo masculino) com asbestose, 9 indivíduos com diagnóstico de fibrose idiopática (4 do sexo feminino) e 5 controles normais sem exposição (sexo masculino). A celularidade foi maior nos casos de asbestose e de fibrose idiopática quando comparado ao grupo normal e, após cultura, houve uma liberação maior de $TNF\alpha$ nos dois grupos de pacientes, quando comparados com o controle, mas, para $IL-1\beta$ houve diferença significativa, apenas, na comparação entre asbestose e controles e não houve diferença entre os casos de fibrose idiopática e controles.

Embora existam inúmeras citocinas com funções importantes, a investigação abordará apenas as envolvidas direta ou indiretamente na lesão pulmonar e optou-se por escolher a $IL-1\beta$, $IL-6$ e $TNF\alpha$ por terem se mostrado bom biomarcadores em diversos estudos (Davis e cols., 1996, Schins e cols.,1995).

Abaixo se encontra um resumo dos principais trabalhos envolvendo estas três citocinas nos estudos de silicose e da asbestose.

Quadro 5 - CITOQUINAS LIBERADAS PELOS MACRÓFAGOS OU MONÓCITOS INCUBADAS COM SÍLICA E/OU ASBESTO (SCHINS - 1995 , mod.)

CÉLULA/FONTE	POEIRA	FATOR	AUTORES
Monócito/Humano	Sílica	IL-1	schimidt, 1984
Monócito/Humano	Sílica	TNF	Borm, 1988
Macrófago/Humano	Sílica/ Asbesto	TNF	Dubois, 1989
Macrófago/Humano	Sílica	TNF	Gosset, 1991
Macrófago/Humano	Sílica	TNF	Mohr, 1991
Macrófago/Humano	Asbesto	TNF, IL-6, IL-1	Perkins, 1993

Quadro 6 - PRESENÇA DE IL-1, IL-6 OU TNF NO SORO OU NO LAVADO BRONQUICO ALVEOLAR (LBA) DE TRABALHADORES EXPOSTOS À SÍLICA OU AO ASBESTO

FONTE	POEIRA	FATOR	AUTORES
Soro	Sílica	TNF	Schins, 1995
Soro	Sílica	TNF, IL-1	Takuri, 1997
Soro	Asbesto	TNF	Partaner, 1995
LBA	Asbesto	IL-6	Simeonova, 1997
LBA	Asbesto	TNF, IL-1	Mutsaers, 1998
LBA	Asbesto	TNF, IL-1	Zhang, 1993

3 - OBJETIVOS E HIPÓTESES

OBJETIVO GERAL

Realizar estudo sobre o nível de concentração sanguínea das seguintes citocinas: Fator de Necrose Tumoral (TNF α), interleucina-1 (IL-1 β) e interleucina-6 (IL-6) na pneumoconiose, causada pela exposição ocupacional à sílica ou ao asbesto.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

a) Determinar a concentração do Fator de Necrose Tumoral (TNF α), interleucina-1 (IL-1 β) e interleucina-6 (IL-6) no soro de grupo pacientes ambulatoriais constituído por trabalhadores expostos de forma excludente ou à sílica ou ao asbesto, comparado a um grupo de trabalhadores não expostos.

b) Conhecer o percentual de positividade dos biomarcadores inflamatórios, Fator de Necrose Tumoral (TNF α), interleucina-1 (IL-1 β) e interleucina-6 (IL-6), em grupos de pacientes ambulatoriais constituídos por trabalhadores expostos de forma excludente ou à sílica ou ao asbesto.

c) Verificar a associação das concentrações das citocinas com as exposições.

d) Verificar a associação das concentrações das citocinas com a pneumoconiose e em diferentes categorias radioilógicas.

HIPÓTESES

Primeira: há um nível diferenciado de resposta bioquímica medida pela concentração de TNF α , IL-1 β e IL-6 liberadas no sangue de trabalhadores expostos ocupacionalmente ao asbesto ou à sílica quando comparados aos trabalhadores não expostos.

Segunda: as concentrações de citocinas (TNF α , IL-1 β e IL-6) no sangue constituem-se em indicadores biológicos do efeito das exposições ocupacionais à sílica ou ao asbesto.

4 - METODOLOGIA

A proposição metodológica foi realizar um estudo de corte transversal, comparando um grupo de pacientes ambulatoriais expostos, de forma excludente, à sílica ou ao asbesto com um grupo de trabalhadores não expostos às referidas substâncias. Trata-se, portanto, de um estudo clínico-epidemiológico.

Examinou-se uma amostra de 107 pacientes ambulatoriais constituída por trabalhadores expostos à poeiras minerais, nas atividades industriais, onde estão presentes a sílica ou o asbesto, todos atendidos e acompanhados em ambulatório de pneumologia ocupacional (grupo de estudo) e 54 trabalhadores não expostos, que não são pacientes do ambulatório, procedentes do setor de serviços (zeladores e telefonistas), constituindo um grupo de comparação. Ambos os grupos são constituídos de trabalhadores na faixa etária entre 30 e 60 anos, inclusive. A proporção entre os grupos foi de 1/2 (não exposto/exposto), possuindo ambos características socio-econômicas e antropométricas semelhantes.

O grupo de estudo foi composto por dois subgrupos: um subgrupo de trabalhadores oriundos da indústria metalúrgica, metal-mecânica, naval e outras atividades reconhecidamente com exposição à sílica, e outro subgrupo foi constituído de trabalhadores submetidos à exposição ao asbesto na indústria têxtil, onde não ocorre a exposição à sílica. A exposição dos trabalhadores do grupo de estudo para os dois subgrupos foi determinada a partir da história ocupacional. É provável, entretanto, que estes trabalhadores possam ter tido exposições à outras poeiras minerais nos seus ambientes de trabalho. No entanto, teremos sempre um subgrupo exposto à sílica e outro subgrupo exposto ao asbesto, devido às características produtivas diferentes. Garantindo-se assim dois subgrupos expostos, cada qual a um agente patógeno diferente.

4.1 SELEÇÃO DA AMOSTRA

O número de indivíduos, que compõe a amostra, foi definido garantindo um poder ALFA de 0,05 (5%) e Beta de 0,20, ou seja, a potência da amostra 1- beta de 0.80 ou 80%. Segundo estimativas de Schins e cols. (1995) que encontraram uma razão de chance (OR, *odds ratio*) de 2,69 para a presença de biomarcadores e esperando encontrar na população não exposta até 50% com a presença dos biomarcadores, aplicou-se a seguinte fórmula (Fleiss, 1981).

$$\text{Formula: } m' = \text{Sq} \left\{ \frac{c(a/2) \cdot \text{Sqrt}[(r+1) \cdot PQ] - c(1-b) \cdot \text{Sqrt}[r \cdot P1Q1 + P2Q2]}{r \cdot \text{Sq}[P2-P1]} \right\}$$
$$m = .25m' \cdot \text{Sq} \left\{ 1 + \text{Sqrt} \left[1 + 2 \cdot (r+1) / (m' \cdot \text{Abs}[P2-P1]) \right] \right\}$$

Estudo de corte transversal (Exposto e não exposto)

Tamanho da amostra para até 50% de biomarcador esperado no grupo não exposto.

Biomarcador	Risco	Razão	Tamanho da amostra
-------------	-------	-------	--------------------

Conf.	Poder	NE:E	no exposto	Relativo	Chance	N E	E	Total
95.00 %	80.00 %	1:2	72.90 %	1.46	2.69	58	115	173
90.00 %	"	"				47	94	141
95.00 %	"	"				58	115	173
99.00 %	"	"				82	165	247
99.90 %	"	"				118	236	354
95.00 %	80.00 %	"				58	115	173
"	90.00 %	"				75	150	225
"	95.00 %	"				92	183	275
"	99.00 %	"				128	255	383
"	80.00 %	1:1				78	78	156
"	"	1:2				58	115	173
"	"	1:3				51	152	203
"	"	1:4				47	188	235
"	"	1:5				45	225	270
"	"	1:6				44	261	305

NE = Não Exposto E = Exposto

A partir do universo de casos no ambulatório, foi escolhida uma amostra de forma sistemática entre os 645 trabalhadores pacientes expostos a poeiras minerais (sílica ou asbesto) acompanhados no serviço. Optou-se pela utilização de intervalos fixos, um a cada cinco, na escolha dos doentes selecionados dentro do arquivo de todos os trabalhadores, incluídos no banco de dados do EPIINFO 6.04b. Foi selecionado um total de 125 trabalhadores expostos, excluídos 18 pelos critérios de exclusão do projeto, perfazendo o total de 107 trabalhadores expostos. O grupo de comparação não exposto, foi selecionado entre o pessoal do setor serviços da mesma instituição, que prestava a assistência médica realizada aos trabalhadores expostos. Foram chamados 60 trabalhadores e excluídos pelos critérios de exclusão, seis trabalhadores, perfazendo o total de 54 trabalhadores.

Todos os trabalhadores foram avaliados da mesma forma, ou seja todos se submeteram ao mesmo protocolo.

Obteve-se o consentimento assinado individualmente para a análise clínica, funcional e laboratorial (anexo V).

4.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Algumas doenças agudas também elevam as citoquinas (Stites,1992). Devido a isto, houve necessidade de afastar doenças com gripe, resfriados, rinites, faringites, amigdalites, pneumonias viróticas e bacterianas, por levarem a um quadro inflamatório, que contaminam e/ou interferem no estudo. Estas doenças agudas apresentam caráter transitório e de resolução mais rápida, podendo influenciar os marcadores no momento do exame, contribuindo muito para o aumento de marcadores imunológicos inespecíficos e marcadores inflamatórios. O

estado gripal, por exemplo, altera as funções de leucócitos, macrófago e as imunoglobulinas, por conseguinte também estarão alteradas (Carvajal, 1996). Por outro lado as doenças crônicas como bronquites, asma, enfisema, também alteram a análise das citocinas, uma vez que podem surgir durante o processo inflamatório destas doenças (Vargas, 1995). Ainda dentre os fatores individuais, a presença de doenças pulmonares pregressas, principalmente, as que deixam seqüelas, tanto na vias aéreas quanto no parênquima pulmonar, podem certamente interferir na doença. Além disso, os pacientes portadores de grandes opacidades, apresentam, também, um número maior de intercorrências pulmonares (Castro, 1992).

Todas estas intercorrências podem alterar substancialmente os biomarcadores.

Em função do exposto acima, alguns critérios foram colocados para a entrada ou afastamento do trabalhador no estudo.

Os critérios de exclusão utilizados foram:

- 1) morbidades que possam apresentar processos inflamatórios não relacionados às exposições, objeto do estudo atual em ambos os grupos, como infecção respiratória viral nos últimos 2 meses, pneumonia bacteriana recente até 1 ano, tuberculose pulmonar até 2 anos, história de asma, bronquite crônica, alergia a drogas, uso recente de drogas antiinflamatórias não esteróides no último mês, uso de corticóides nos últimos 6 meses e doença auto-imune; e as doenças agudas tais como: gripe, resfriados, rinites, faringites, amigdalites, pneumonias virais e bacterianas;
- 2) A - Para o grupo não exposto: história de exposição a poeiras inorgânicas, exposição a toxinas pulmonares e uso de drogas fibrogênicas (exemplo: amiodarona);
B - para o grupo de pacientes expostos: tempo mínimo de exposição maior que cinco anos, e ausência de período de afastamento superior há dois anos;
- 3) radiologia de pacientes expostos, portadores de grandes opacidades radiológicas.

4.3 AVALIAÇÃO DOS TRABALHADORES

Todos os trabalhadores expostos e não expostos selecionados para o estudo, após cumprirem os critérios de inclusão e exclusão propostos no estudo, foram avaliados através de alguns procedimentos. Todos os procedimentos serviram para o plano de análise clínica, radiológica e funcional com o intuito de eleger o caso, ou seja definir o diagnóstico do trabalhador, se portador ou não da pneumoconiose. Todos os trabalhadores foram avaliados individualmente e, para a coleta de dados, foram utilizados instrumentos que fornecessem informações quanto a identidade e características individuais. Para a avaliação clínica,

radiológica, funcional e da história ocupacional foi utilizada a radiografia de tórax, história clínica, história ocupacional, espirometria.

Foram utilizados os seguintes instrumentos:

4.3.1 QUESTIONÁRIOS

Vários tipos de questionários foram utilizados, cada um com um objetivo específico, para cumprir diferentes objetivos dentro do projeto.

4.3.1.1 IDENTIFICAÇÃO E CARACTERÍSTICAS PESSOAIS

Identificação: cada indivíduo incluído no estudo recebeu um número de identificação, que no caso dos pacientes ambulatoriais, tinha correspondência com o seu número de matrícula. Foram desenvolvidos procedimentos para que o código de correspondência desses números permanecesse ignorado pelos pesquisadores.

Características pessoais: idade e sexo

4.3.1.2 QUESTIONÁRIO DE SINTOMAS E DOENÇAS RESPIRATÓRIAS (Anexo VI)

O questionário de sintomas respiratórios tem sido usado por mais de 30 anos, desde que a British Medical Research Council desenvolveu formato padronizado. Nos estudos clínicos, a American Thoracic Society (ATS) também adota questionário padronizado para a investigação de sintomas respiratórios. O questionário aplicado foi do tipo fechado e sua estrutura baseada no questionário da American Thoracic Society (ATS), modificado pela comissão técnica de pneumopatias ocupacionais, vinculada à Secretaria Estadual de Saúde do Estado do Rio de Janeiro. Todos os trabalhadores foram entrevistados por pessoal previamente treinados e coletadas as informações sobre sintomas (tosse, expectoração, dor torácica, hemoptise e dispnéia) e hábito tabágico.

4.3.1.3 HISTÓRIA OCUPACIONAL

A história ocupacional foi coletada a partir de um questionário padronizado pela Secretaria Estadual de Saúde do Estado do Rio de Janeiro, pelo grupo de pneumologia ocupacional. As informações contidas no questionário referem-se ao tipo de substâncias a que o trabalhador se expõe, tipo de emprego, carga horária, horas-extras, tempo de trabalho em cada atividade ou emprego, tipo de ambiente aberto ou fechado, uso de equipamento de proteção individual e, no caso de ambiente fechado, a instalação de exaustores e ventilação adequada. O questionário não permite a quantificação, mas procurou-se medidas subjetivas em quantidade de poeira percebida (pouca, média ou grande quantidade de poeira).

Para a análise do tempo de trabalho, multiplicou-se o número de horas trabalhadas por semana, pelo tempo de trabalho, em anos, para cada emprego. Por exemplo: um trabalhador poderia ter trabalhado 40 horas por semana durante 30 anos, ou 40 horas por semana durante

5 anos somados a 40 horas por semana durante 10 anos e, somados a 60 horas por semana durante 10 anos.

O cálculo ficaria da seguinte maneira:

Primeiro trabalhador: $(40 \times 30) = 1.200$ horas semanais/anos trabalhados

Segundo trabalhador: $(40 \times 5) + (40 \times 10) + (60 \times 10) = 200+400+600 = 1.200$ horas semanais/anos trabalhados

Dessa forma, garante-se a uniformidade no tempo de exposição, permitindo quantificar o tempo de trabalho.

4.3.1.4 HISTÓRIA CLÍNICA

A avaliação clínica foi realizada por médicos do serviço, com vista a identificar alterações clínicas agudas ou crônicas e morbidades progressas. Foi utilizada uma ficha de anamnese dirigida para os critérios de exclusão, definidos no projeto.

As informações sobre sintomas foram coletadas através do questionário padronizado pela SES-R.J. Os sintomas foram tosse, expectoração, chiado no peito e dispnéia. Considerou-se sintomático todo aquele que apresentava qualquer um dos sintomas acima. Como, no critério de exclusão, foram afastados casos de asma brônquica, bronquite crônica, e outras patologias pulmonares referidas no questionário de exclusão do estudo, o diagnóstico para estas patologias teoricamente é zero, entretanto, alguns sintomáticos surgiram em função de outras causas, menos frequentes.

Foram considerados fumantes os atuais tabagistas e ex-fumantes com menos de dez anos de abandono; e não fumantes, os que nunca haviam fumado e aqueles que abandonaram o hábito tabágico há mais de dez anos (ATS, 1990).

4.3.2 EXAME FÍSICO

Constou de inspeção geral, seguido do exame da cabeça, pescoço, tronco e membros, assinalando-se as alterações encontradas, tais como: dedos em baqueta de tambor, unhas em vidro de relógio, cianose de extremidade, tiragens e cornagens, batimento de asa do nariz etc. O exame do aparelho cardiológico constava de palpação do precórdio e ausculta cardíaca. No exame do aparelho respiratório foram realizadas palpação, percussão, verificação de frêmito toraco-vocal e ausculta em todo o campo pulmonar.

4.3.3 EXAME RADIOLÓGICO

A técnica radiológica utilizada encontrava-se dentro dos padrões da Organização Internacional do Trabalho (OIT) de 1980 (ILO, 1980), ou seja, alta kilovoltagem e curto tempo de exposição, com utilização de Buck. A análise de cada radiografia do tórax foi

realizada por três leitores treinados, de acordo com padrões preconizados pela OIT de 1980 (ILO, 1980). Os três leitores deste estudo são pneumologistas que participaram de um treinamento organizado pela Secretaria Estadual de Saúde do Estado do Rio de Janeiro, Fundação Oswaldo Cruz e Fundacentro de São Paulo.

De acordo com os critérios da OIT/80, os três leitores realizaram a leitura de forma independente. Foram consideradas alteradas as radiografias em que a média da leitura era maior que 1/0. A radiologia ficou assim classificada :

Categoria normal: raios-x com leitura 0/-, 0/0 e 0/1

Categoria 1 : raios-x com leitura 1/0, 1/1 e 1/2

Categoria 2 : raios-x com leitura 2/1, 2/2 e 2/3

Categoria 3 : raios-x com leitura 3/2, 3/3 e 3/+

Os trabalhadores que apresentaram grandes opacidades, tipo A, B ou C, e outras alterações, não atribuídas a pneumoconiose, foram afastados do projeto.

4.3.4 ESPIROMETRIA

A avaliação da prova de função pulmonar, incluindo a curva fluxo-volume, foi realizada em aparelho do tipo pneumotacógrafo, marca Vitalograph, de acordo com a normas aceitas internacionalmente pela American Toracic Society (ATS, 1990). O exame foi realizado no ambulatório do CESTE/ENSP/FIOCRUZ com pessoal técnico treinado e supervisionado por um médico fisiopatologista, com as condições necessárias para encorajar o paciente a realizar o esforço máximo adequado para o exame. Os valores absolutos foram comparados com os valores teóricos de Knudson.

As equações de Knudson e cols. (1983) se basearam em regressões lineares e tem sido utilizada no Brasil por mais de 85% das instituições.

As definições de cada parâmetro foram determinadas pelas normas do I Consenso Brasileiro sobre Espirometria de 1996.

Capacidade vital forçada (CVF): representa o volume máximo de ar exalado com esforço máximo, a partir do ponto de máxima inspiração. Esta grandeza é expressa em litros nas condições de temperatura corporal (37°C), pressão ambiente e saturada de vapor de água (BTPS).

Volume expiratório forçado no tempo (VEFt): representa o volume de ar exalado num tempo especificado durante a manobra de CVF. Por exemplo, VEF1 é o volume de ar exalado no primeiro segundo da manobra de CVF. Esta grandeza é expressa em litros, nas condições de temperatura corporal (37°C), pressão ambiente e saturada de vapor de água (BTPS).

O equipamento utilizado é o do tipo pneumotacógrafo de Fleisch, considerado padrão pela ATS e mede fluxos e volumes. Permanece conectado a um microcomputador durante o

exame e traça as curvas em tempo real no microcomputador. O aparelho é preparado para verificar a reprodutibilidade do traçado e a aceitabilidade de acordo com as normas da ATS. O aparelho foi calibrado diariamente, antes de proceder ao exame, com uma seringa de 3 litros. Foram aceitas as curvas que permaneciam dentro dos limites de 3,5% ou 0,100 L, ou o que era maior, para CVF ou VEF1 e para fluxo (FEF25-75) de 5,5% ou 0,250 L/s, ou o que era maior.

Foram tomadas medidas antropométricas, como idade, altura e peso para compor a tabela de teóricos de Knudson (Knudson, 1983)

A avaliação espirográfica foi feita a partir da determinação da Capacidade Vital Forçada.

1. Capacidade Vital Forçada (CVF): o exame foi realizado na posição sentada e com pinça nasal. Para se obter o traçado, era necessário que o paciente estabelecesse o seu padrão de respiração normal. A seguir era estimulado a fazer uma inspiração profunda até alcançar a capacidade pulmonar total, para, logo depois, realizar uma expiração máxima, vigorosa, rápida e sem interrupções, esvaziando completamente os pulmões até alcançar o volume residual. Quando, durante o exame, ocorria tosse, ou qualquer outra anormalidade, a curva era descartada, sendo possível verificar estas ocorrências durante o exame, devido às alterações na curva do traçado. A curva era considerada aceitável, quando não ocorriam alterações e esta se mostrava de forma regular. Foram obtidos pelo menos 3 registros considerados como aceitáveis. Os 2 maiores valores de CVF, se inferiores ou iguais a 2 litros, não diferiram em mais de 100 ml. CVFs superiores a 2 litros não diferiram, entre si, por mais de 5% do maior valor. Aproveitava-se a de maior valor, independente da curva de origem.

2. Volume expiratório forçado no 10 segundo (VEF1): descrito pela primeira vez por Tiffeneau & Pinelli, em 1948. É medida a partir da CVF e corresponde ao maior volume expirado, durante o primeiro segundo da execução da curva da CVF. Para o VEF1 também foi considerado o maior valor de VEF1, independente da curva de origem. Esta medida é expressa em litros/min.

3. Fluxo Expiratório forçado entre 25 e 75% : representa o fluxo expiratório entre 25% e 75% da curva expiratória forçada. Calculada a partir da melhor CVF, definida como a de maior soma de CVF + VEF1; em caso de igualdade de somas a opção é pela de maior CVF. Esta medida apresenta uma boa sensibilidade para detecção das alterações em pequenas vias aéreas, desde que não haja redução da relação VEF1/CVF e seja expressa em litros por/segundo.

4. VEF1/CVF: esta relação estabelece o quanto o indivíduo é capaz de expirar no 10 segundo, em relação a CVF. Em um indivíduo normal, a relação está em torno de 80%

do volume da CVF no 10 segundo. Utilizam-se os maiores valores de VEF1 e CVF e a sua relação exprime obstrução ao fluxo aéreo.

4.3.5 EXAMES LABORATORIAIS

Para a avaliação dos níveis plasmáticos de citocinas foi utilizado o soro sanguíneo por ser de fácil acesso e menor custo (Brandt-Rauf e cols., 1992), tendo em vista que os processos inflamatórios ou fibróticos podem ser expressos no soro sanguíneo, através das citocinas (Ziegenhagen, 1996) e que há uma boa correlação entre o soro e o lavado brônquico, na atividade da doença inflamatória.

A coleta do sangue periférico foi obtida por venopunctura, considerado como o melhor método minimamente invasivo para esta avaliação (Schins, 1995) e justificado anteriormente.

Algumas são as vantagens do uso de sangue periférico. Em primeiro lugar, a amostra de sangue é um método simples e relativamente não invasivo, quando comparado com o lavado broncoalveolar nos estudos bioquímicos e celulares. Segundo, os monócitos do sangue periférico diferenciam-se em macrófago alveolar, indo para o pulmão, e é bastante conhecido o aumento de monócitos no sangue, nas doenças pneumoconióticas (Schins, 1995). Além disso, os biomarcadores devem ser facilmente identificados e analisados nas rotinas laboratoriais.

Análise laboratorial de sangue para quantificação das citocinas; Interleucina 6, Interleucina-1(e Fator de Necrose Tumoral-alfa (TNF- α) foi feita através do uso de kits específicos e analisados pelo método Elisa. Foi utilizada a técnica do “sandwich”, com uma placa contendo anticorpo monoclonal contra um agente específico (ex. IL-6). O soro é passado na placa e, posteriormente, lavado. Em seguida coloca-se um anticorpo policlonal que se ligará à estrutura que permaneceu na placa. Este anticorpo está ligado a uma enzima, que permitirá a leitura através de um leitor ótico. Os kits já vêm com a curva padrão e a leitura é feita de acordo com o padrão e expressa em pg/ml (Selma, 1991; Dinarello, 1992; Gaines, 1993). Os intervalos dos valores das citocinas são muito dilatados, variando de zero até 900.000. O intervalo poderá ser maior ou menor, dependendo do tipo de citocina.

Foi coletado 10 ml de sangue periférico. O material foi centrifugado duas vezes para retirada de resíduos, em centrífuga clínica a 3.000 rpm por 15'. O laboratório não conhecia a origem do sangue, ou seja, se o sangue era de expostos ou não expostos, todos foram numerados aleatoriamente de 1 a 161.

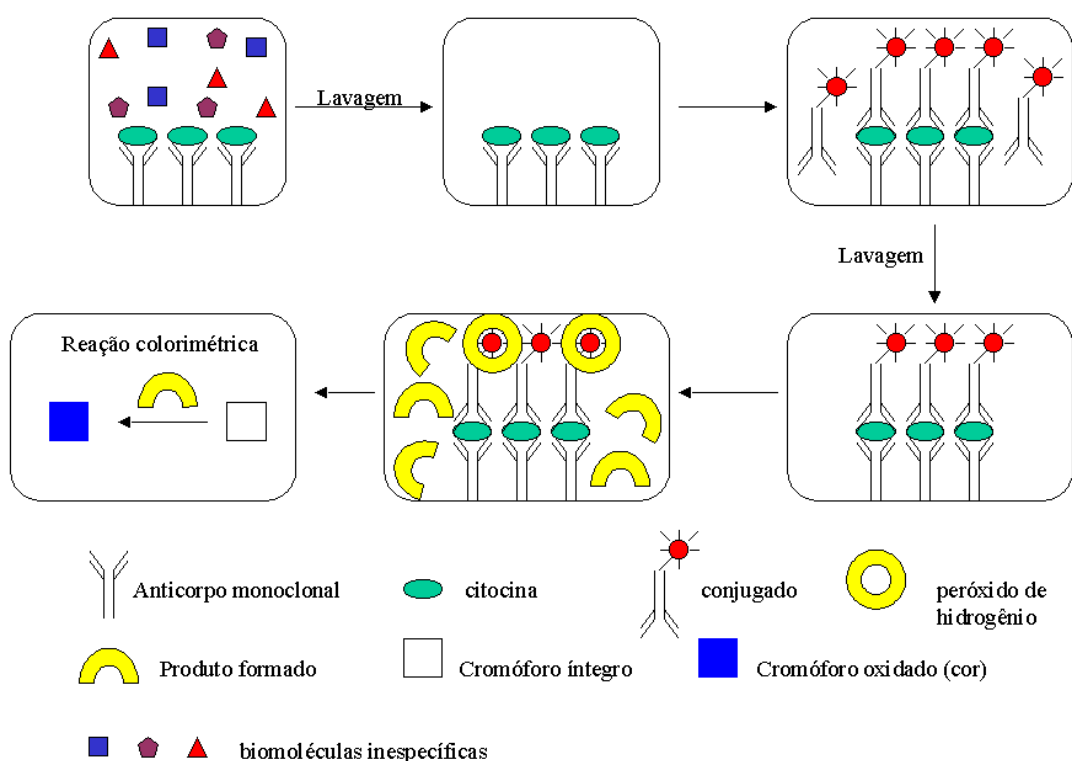
O soro foi aliquotado em cinco volumes de 800 μ l, condicionados em tubos de eppendorf rosqueado e imediatamente submetido a congelamento de -70° C. Três volumes

foram utilizados nas dosagens de citocinas, os dois restantes foram guardados para futuras dosagens, caso seja necessário.

O princípio metodológico, empregado na determinação das citocinas pode ser visto na figura 1:

Estes ensaios empregam a técnica de imunoenensaio enzimático quantitativo do tipo "sandwich". Anticorpos monoclonal contra IL-1 ra, IL-6 sR ou TNF- α são pré-fixados em microplaca. Padrões e amostras de soro são então colocados nos diferentes poços e incubados por duas horas. Após a incubação, é executada a lavagem dos poços com tampão apropriado, com o objetivo de remover qualquer substância não ligada aos anticorpos monoclonais. Ao complexo antígeno-anticorpo, previamente formado, são adicionados anticorpos policlonais contra as citocinas em questão, formando assim um novo complexo anticorpo monoclonal com antígeno-anticorpo policlonal. Para retirar qualquer anticorpo policlonal não ligado, é novamente realizada uma lavagem da placa. Os anticorpos policlonais estão conjugados, através de sua região Fc (fração que não se liga ao antígeno), à enzima peroxidase. A presença desta enzima em maior ou menor concentração em cada poço irá, indiretamente, indicar a concentração de citocina, pois esta enzima irá promover a liberação do oxigênio do peróxido de hidrogênio, que por sua vez irá oxidar o cromóforo, (tetramethylbenzidina) produzindo uma cor específica, que pode ser determinada espectrofotometricamente. Os resultados são apresentados em pg/ml e, para cada interleucina, temos intervalos de medidas diferentes, embora, sempre apresentando os valores em pg/ml.

Figura 1 - Desenho esquemático sobre o princípio metodológico para determinação das



OBS.: O produto formado oxida o cromóforo produzindo a cor (proporcional à quantidade de citocina no meio).

citoquinas.

4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados são expressos em médias e desvio padrão das médias. O teste estatístico aplicado para as análises de médias foi o teste t (teste de student) onde havia distribuição normal (distribuição homogênea) dos dados. Onde não havia distribuição normal (distribuição não homogênea), utilizou-se o teste de Mann-Whitney, na comparação de duas variáveis e, o teste de Kruskal-Wallis, na comparação de 3 ou mais variáveis.

Na análise do percentual de positividade foi aplicado o Qui-quadrado. Quando porém, o número de observações em algumas das caselas, era menor do que 5, foi utilizado o teste exato de Fisher.

Realizou-se análise multivariada levando em consideração a variável fumo como fator de confundimento, utilizando-se a equação de Mantel-Haenszel para a avaliação dos dados obtidos (Rodrigues, 1986).

Para todos os testes fixou-se o nível de significância para p menor do que 0.05.

5 - RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO ESTUDADA

Foram avaliadas um total de 161 pessoas, das quais 107 pacientes trabalhadores expostos à poeiras minerais, sendo 85 expostos à sílica e 22 expostos ao asbesto, e, 54 trabalhadores não expostos no grupo de comparação.

A média de idade no grupo não exposto foi de 43.8 anos ($s=6.07$), e no grupo de pacientes de 44.8 anos ($s=6.00$) ($p = 0,343$), sendo que, no grupo de pacientes expostos à sílica foi de 44.4 anos ($s=6.03$) ($p = 0,588$) e no grupo de pacientes expostos ao asbesto foi de 46.3 anos ($s=6.01$) e ($p = 0,111$). As médias de idade, entre os grupos, não diferiram entre si, o mesmo acontecendo, quando se comparava os dois subgrupos de expostos com o grupo não exposto, embora haja uma média maior nos expostos ao asbesto. Observou-se, também, uma maior concentração de participantes na categoria entre 40 e 49 anos (tabela 1).

Tabela 1 - Distribuição da população estudada por faixa etária de acordo com a exposição.

	Não exposto	Expostos		Total
		Sílica	Asbesto	
30 – 39	13	14	3	30
40 – 49	32	59	12	103
50 – 60	9	12	7	28
Total	54	85	22	161

Na distribuição da ocupação, dos pacientes expostos à sílica, obtivemos uma maior frequência de soldadores (29,5%), seguidos de jateadores (23,5%) e, nos expostos ao asbesto a frequência foi de fiandeiras (36,4%), seguidas de operadores de máquinas (22,8%) (anexo I, tabela I e II).

O tempo médio de trabalho, estimado pela seguinte fórmula: horas de trabalho semanal X anos trabalhados, para todos os pacientes expostos, foi de 1.103,449 ($s=559,152$), para os expostos à sílica foi de 1.083,6($s=513,70$) e para o grupo exposto ao asbesto de 1.179,8($s=717,40$).

Tabela 2 - Distribuição por sexo na população estudada de acordo com o tipo de exposição.

	Não exposto		Sílica		Asbesto		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Masculino	35	64.8	84	98.8	11	50.0	130	80.7
Feminino	19	35.2	01	1.2	11	50.0	31	19.3

Total | 54 | 100.0 | 85 | 100.0 | 22 | 100.0 | 161 | 100.0

Quanto ao hábito tabágico (tabela 3) há uma distribuição semelhante entre os grupos, ou seja, não há uma diferença significativa entre eles.

Tabela 3 - Distribuição do hábito tabágico, entre o grupo não exposto e grupo exposto, considerando o grupo de ex-fumantes.

	Não exposto	Exposto	Total
Não fumantes	30	48	78
Ex-fumantes	15	28	43
Fumantes	09	31	40
Total	54	107	161

$\chi^2=3,07$ $p = 0,2$

Apesar da co-morbidade ter sido afastada, através dos critérios de inclusão do projeto, durante a aplicação do questionário sobre sintomas respiratórios, encontrou-se 1 caso de história pregressa de trauma torácico no grupo não exposto e 3 casos nos pacientes ($\chi^2=0.03$ e $p=0.8$).

INDICADORES DE LESÃO/MORBIDADE

LEITURA RADIOLÓGICA

O estudo radiológico não revelou imagens de pneumoconiose e nem outras alterações radiológicas, no grupo não exposto (tabela 4). O grupo de pacientes apresentou 52 casos de radiologia, compatível com pneumoconiose.

Tabela 4 - Alteração radiológica no grupo de pacientes expostos à sílica ou ao asbesto e no grupo não exposto.

	RX normal	Cat.1	Cat.2	Cat.3	Cat1+2+3	Total
Não exposto	54	0	0	0	0	54
Exposto Sílica+Asbesto	55	33	13	06	52	107
Total	109	33	13	06	52	161

Há uma tendência, na população exposta, de apresentar um maior número de pessoas na categoria 1, ou seja, casos menos graves do ponto de vista radiológico.

Quanto à média de idade dos trabalhadores, nas diferentes categorias radiológicas, temos: a média no grupo exposto com Rx normal foi de 43,2 anos ($s=5,8$) e no grupo, considerado com pneumoconiose, foi de 46,4 anos ($s=5,8$) ($p = 0.005$). A média por categoria radiológica, na categoria 1 foi de 45,1 anos ($s=5,4$), na categoria 2 de 49,8 anos ($s=5,6$) e, na categoria 3, de 46,5 anos ($s=6,4$).

A média estimada de tempo de trabalho, na exposição nos pacientes com radiografia normal foi de 1.138,127 ($s=611,726$) e nos pacientes com pneumoconiose foi de 1066,769 ($s=500,932$) ($p = 0.511$), porém, com a mediana no grupo com pneumoconiose (1.111,350) maior do que no grupo com radiografia normal (1.099,200).

RESULTADO DOS EXAMES ESPIROMÉTRICOS

Os resultados das médias dos valores da espirometria, nos grupos estudados, encontram-se no anexo I, tabela III. A tabela 5 mostra os valores de p dos níveis de significância para o teste t das médias espirométricas.

Tabela 5 - Valor de p para o teste t das médias de CVF, VEF1, VEF1/CVF entre grupo não exposto e o grupo de pacientes expostos à sílica e ao asbesto

	Não exposto x Expostos (sílica + asbesto)	Não exposto x expostos à sílica	Não exposto x expostos ao asbesto
CVF	0.630	0.820	0,040
VEF1	0.162	0.294	0.036
VEF1/CVF	0.003	0.001	0.290

Para a análise dos valores de subnormais de CVF, VEF1 e relação VEF1/CVF, foi adotado o valor do 95^o percentil inferior da normalidade, de acordo com o sexo e a idade, a relação VEF1/CVF foi expressa em porcentagem (Knudson, 1983). O percentual de subnormais ou valores baixos para CVF, no grupo não exposto, foi de 0% (0/54), no grupo exposto de 9,3% (10/107) (p=0,017), no grupo exposto à sílica de 4,7% (4/85) e no grupo expostos ao asbesto de 27,2% (6/22). Para VEF1 o percentual de subnormais, no grupo não exposto, foi de 5,6% (3/54), no grupo exposto de 21,5% (23/107) (p=0,017), no grupo exposto à sílica de 20,0% (17/85) e no grupo exposto ao asbesto de 27,3% (6/22). Para VEF1/CVF o percentual de subnormais, no grupo não exposto, foi de 11,1% (6/54), no grupo exposto de 26,2% (28/107) (p=0,04), no grupo exposto à sílica de 30,6% (26/85) e no grupo exposto ao asbesto de 9% (2/22).

Encontraram-se, valores de p significativo, na comparação entre não expostos e expostos, para CVF, VEF1 e VEF1/CVF. Quando corrigido pelo fumo, através da equação de Mantel-Haenszel, o resultado final não sugeriu interação e nem fator de confusão.

Quando verificamos a diferença de médias de CVF, de acordo com as alterações radiológicas no grupo de pacientes expostos, elas não diferem entre si (tabela IV, anexo I). Entretanto, as médias caem, quando separamos por categoria radiológica, e, suas diferenças tornam-se significativas, quando as testamos entre as categorias radiológicas (p <0.05). As menores médias encontram-se nos trabalhadores da categoria 3 e o menor valor de CVF está no grupo de pacientes expostos ao asbesto. O mesmo ocorre com os resultados para VEF1 e a relação VEF1/CVF que, também, mostram uma diferença significativa entre as médias (p = 0.004 para VEF1 e p = 0.003 para VEF1/CVF), por categorias radiológicas.

ANÁLISE DAS CITOQUINAS

Não foi encontrada uma distribuição gauseana nas dosagens de citocinas, portanto, para as análises estatísticas destas variáveis foram utilizadas testes não paramétricos (Anexo VII).

Tabela 6 - Médias, desvio padrão e valor de p (Man-Whitney) das dosagens de citocinas entre grupo de pacientes expostos e grupo não exposto*.

	Não expostos		Pacientes expostos		Valor de p
	Média	DP	Média	DP	
IL-1 β	0.0	0.0	0.107	0.740	0.151
IL-6	0.439	1.115	1.381	5.705	0.520
TNF α	6.780	32.940	16.448	53.218	0.065

DP = Desvio padrão

*N=161 (54 não expostos e 107 pacientes expostos)

Utilizou-se para o ponto de corte, para análise do percentual de positividade dos diferentes grupos, o valor máximo esperado em pg/ml fornecido pelo fabricante do kit para análise de citocina. No caso da IL-6 o valor máximo esperado para uma população saudável é de 3,13 pg/ml, para a IL-1 β de 3,9 pg/ml e para o TNF α de 15,6 pg/ml.

Na análise do percentual de positividade de citocinas, encontrou-se para IL-1 β 0% (0/54) nos não expostos e 0,9% (1/107) nos expostos ($p = 1,0$), para IL-6 7,4% (4/54) nos não expostos e 8,4% (9/107) nos expostos ($p = 1,0$) e para TNF α 3,7% (2/54) nos não expostos e 12,18% (13/107) nos expostos ($p = 0,146$). A diferença de positividade não foi estatisticamente significativa.

Tabela 7 - Médias, desvio padrão e valor de p (Mann-Whitney) das dosagens de citocinas entre grupo não exposto e o grupo de pacientes expostos à sílica*

	Não expostos		Sílica		Valor de p
	Média	DP	Média	DP	
IL-1 β	0.0	0.0	0.135	0.829	0.107
IL-6	0.439	1.115	1.253	6.101	0.776
TNF α	6.780	32.940	13.866	46.789	0.105

DP = Desvio padrão

*N = 107 (54 não expostos e 85 expostos à sílica)

A comparação, entre o subgrupo de pacientes expostos à sílica e o grupo não exposto, não mostrou diferenças estatisticamente significativas, entre as médias das citocinas estudadas nos dois grupos.

Foram realizadas análises, comparando as citocinas encontradas no subgrupo exposto à sílica com radiografia normal e o grupo não exposto, para a IL-6 no subgrupo de pacientes expostos à sílica com radiografia normal (n=43) a média foi de 0.360 (s=1.116) e no grupo não exposto a média foi de 0.439 (s=1.115), obteve-se um p de 0.448, para o TNF α no subgrupo de pacientes expostos à sílica com radiografia normal (n=43) a média foi de 7.009 (s=24.711) e no grupo não exposto a média foi de 0.439 (s=1.115), obteve-se um p de 0.198. Portanto não houve diferença estatisticamente significativa para IL-6 e TNF α , não se encontrou valores positivos para a IL-1 β nestes dois grupos. Quando se comparou a média da IL-6, entre o grupo não exposto com o subgrupo da sílica, com radiografia alterada (silicose) a média foi de 2.167 (s=8.562), obteve-se um p de 0.246 e para o TNF α no subgrupo de sílica com radiografia alterada a média foi de 20.886 (s=61.318) e p de 0.129, entretanto para IL-1 β no subgrupo de pacientes expostos à sílica com radiografia alterada (silicose) a média foi de 0.274 (s=1.170), o p foi de 0,021, mostrando uma diferença estatisticamente significativa apenas para IL-1 β , o que nos conduziu a interpretar, que ocorre nível mais elevado desta interleucina, nos casos considerados como silicose.

Quanto ao percentual de positividade, no subgrupo de pacientes expostos à sílica, encontrou-se para IL-1 β 1,2% (1/85) (p = 1,0), para IL-6 7,1% (6/85) (p = 1,0) e para TNF α 10,6% (9/85) (p = 0,2). A diferença de positividade, comparada com o percentual de positividade com o grupo não exposto, não foi estatisticamente significativa.

Tabela 8 - Médias, desvio padrão e valor de p (Mann-Whitney) das dosagens de citocinas entre grupo não exposto e exposto ao asbesto

	Não expostos	Asbesto	Valor de p
--	--------------	---------	------------

	Média	DP	Média	DP	
IL-1 β	0.0	0.0	0.0	0.0	-
IL-6	0.439	1.115	1.877	3.878	0,19
TNF α	6.780	32.940	26.423	73.537	0.088

DP = Desvio padrão

N = 77 (54 não expostos e 22 expostos ao asbesto).

Foram realizadas análises, comparando as citocinas encontradas no subgrupo exposto ao asbesto com radiografia normal e o grupo não exposto, para a IL-6 no subgrupo de pacientes expostos ao asbesto com radiografia normal (n=12) a média foi de 1.442 (s=4.294) e no grupo não exposto a média foi de 0.439 (s=1.115), obteve-se um p de 0.130. Para o TNF α no subgrupo de pacientes expostos ao asbesto com radiografia normal (n=12) a média foi de 25.742 (s=71,368) e, no grupo não exposto, a média foi de 0.439 (s=1.115), obteve-se um p de 0.145. Portanto, não houve diferença estatisticamente significativa entre as médias. No entanto, quando se comparou a média da IL-6, entre o grupo não exposto com o subgrupo de asbesto com radiografia alterada (asbestose) (média=2.400 e s=3.463), obteve-se um p de 0.011 e para o TNF α no subgrupo de asbesto com radiografia alterada a média=27.240 e s=79,246 com um p de 0.234, mostrando uma diferença estatisticamente significativa, apenas, na IL-6, o que nos conduziu a interpretar que ocorre nível mais elevado desta interleucina, nos casos considerados como asbestose (com alteração radiológica).

Quanto ao percentual de positividade das citocinas estudadas, no subgrupo exposto ao asbesto, encontrou-se para IL-1 β 0%, para IL-6 13,6% (2/22) (p=0.405) e para TNF α 18,2 (4/22) (p=0,09). A diferença de positividade, entre o subgrupo exposto ao asbesto e o grupo não exposto, não foi estatisticamente significativa.

Tabela 9 - Médias, desvio padrão, e valor de p (Mann-Whitney) das dosagens de citocinas entre os pacientes com pneumoconiose (alteração radiológica) e todos os indivíduos com radiografia normal.

	RX Normal		Pneumoconiose		Valor de p
	Média	DP	Média	DP	
IL-1 β	0.0	0.0	0.221	1.054	0.003
IL-6	0.518	1.755	2.212	7.814	0.010
TNF α	8.958	36.386	22.108	64.474	0.268

N = 161 (109 radiografias normais e 52 com pneumoconiose)

DP = Desvio padrão

A análise da tabela indica que houve diferença, estatisticamente significativa, entre as médias de IL-1 β e IL-6, na comparação entre todos os indivíduos estudados com radiografia normal e os pacientes expostos com pneumoconiose (radiografia alterada), o mesmo não ocorreu para TNF α . Esta informação reforça a possibilidade de que os níveis, destas duas interleucinas, se elevam nos casos de pneumoconiose, a IL-1 β na silicose e a IL-6 na asbestose.

O percentual de positividade nos indivíduos com radiografia normal e no grupo de pacientes com pneumoconiose (radiografia alterada), foi de 0% (0/109) no primeiro grupo e de 1,9% (1/52) no segundo grupo, em relação à IL-1 β ($p=0,322$); e em relação à IL-6 foi de 5,5% (6/109) nos indivíduos com radiografia normal e 13,5% (7/52) nos pacientes com pneumoconiose ($p=0,154$); em relação ao TNF α foi de 7,3% (8/109) nos pacientes com radiografia normal e 13,5% (7/52) ($p=0,337$) nos pacientes com pneumoconiose. Não houve diferença de positividade entre todos os indivíduos com radiografia normal e o grupo com pneumoconiose.

Tabela 10 - Médias, desvio padrão e valor de p (Mann-Whitney) das dosagens de citocinas no grupo exposto (sílica e asbesto) de acordo com a categoria radiológica.

	Rx normal		Pneumoconiose		Valor de p
	Média	DP	Média	DP	
IL-1 β	0.0	0.0	0.221	1.054	0.036
IL-6	0.596	2.220	2.212	7.814	0.013
TNF α	11.096	39.667	22.108	64.474	0.781

N = 107 (55 radiografias normais e 52 com pneumoconiose)

DP = Desvio padrão

A análise da tabela indica que houve diferença, estatisticamente significativa, para IL-1 β e IL-6 no grupo exposto entre os pacientes com pneumoconiose e radiografia normal, para o TNF α não houve diferença. Resultado semelhante à tabela 9.

O percentual de positividade no grupo de pacientes exposto com radiografia normal e com pneumoconiose, foi de 0% (0/55) nos pacientes com Rx normal e 1,9% (1/52) nos pacientes com pneumoconiose em relação à IL-1 β (p = 0.48); e, em relação à IL-6, foi de 3,6% (2/55) nos pacientes com radiografia normal e 13,5% (7/52) (p=0.08) nos pacientes com pneumoconiose; em relação ao TNF α , foi de 10,9% (7/55) nos pacientes com radiografia normal e 13,5% (7/52) (p=0.914) nos pacientes com pneumoconiose. Não houve diferença de positividade, nas dosagens de citocinas, entre expostos com radiografia normal e os trabalhadores com pneumoconiose.

Foi realizada teste de Kruskal-Wallis, para as médias da três interleucinas, entre o grupo não exposto, grupo exposto com radiografia normal e grupo exposto com pneumoconiose, não se encontrando diferença significativa entre esses valores (anexo I, tabela VII).

Realizou-se, também, o teste de Kruskal-wallis para as três citocinas, no sentido de verificar a diferença de valores, entre o grupo não exposto, grupo exposto com radiografia normal, grupo exposto com radiografia na categoria 1 e grupo exposto das categorias 2 e 3 somadas. A finalidade foi mostrar as diferenças entre os não expostos e expostos nas diferentes categorias radiológicas, principalmente, a categoria 1 (anexo I, tabela VIII). O teste foi significativo, entre as quatro categorias para as três citocinas, mostrando que ocorrem médias mais elevadas em algumas destas categorias. Estas diferenças foram atribuídas aos valores elevados nas categorias 2 e 3 somadas. No caso da IL-1 β é provável que sua presença na categoria radiológica 1, também, contribua para esta diferença.

Tabela 11 - Médias, desvio padrão, e valor de p (Mann-Whitney) das dosagens de citocinas nos pacientes expostos à sílica de acordo com a presença ou ausência de alteração radiológica compatível com silicose.

	RX Normal		Silicose		Valor de p
	Média	DP	Média	DP	
IL-1 β	0.0	0.0	0.274	1.170	0.039
IL-6	0.360	1.116	2.167	8.562	0.078
TNF α	7.009	24.711	20.886	61.318	0.738

N = 85 (43 radiografia normal e 42 com silicose)

DP = Desvio padrão

Tabela 12 - Médias, desvio padrão, e valor de p (Kruskall-Wallis) das dosagens de citocinas nos pacientes expostos à sílica de acordo com a categoria radiológica.

	RX Normal		Cat. 1		Cat. 2		Cat. 3		Valor de p
	Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP	
IL-1 β	0.0	0.0	0.042	0.155	0.943	2.208	0.0	0.0	0.05
IL-6	0.360	1.116	0.627	1.840	1.818	3.003	10.940	24.407	0.021
TNF α	7.009	24.711	11.262	44.516	44.764	94.929	18.400	38.037	0.032

N = 85 (43 com radiografias normais, 26 categoria 1, 11 categoria 2, 5 categoria 3)

DP = Desvio padrão

Os resultados apontam para uma discriminação maior dentro do grupo exposto à sílica, uma vez que a diferença de médias aparece para as três citocinas. O teste de Kruskal-Wallis realizado entre o subgrupo com Rx normal, a categoria 1 e a categoria 3, excluindo-se a categoria 2, torna-se não significativa (IL-1 β , p=0.153; IL-6, p=0.54 e TNF α , p=0.431). Quando retirada a categoria 3 e recolocada a categoria 2, o teste volta a ser significativo (IL-1 β , p=0.033; IL-6, p=0.008 e TNF α , p=0.012). É possível, que as médias mais elevadas na categoria 2, estejam dando a significância do teste estatístico para as três citocinas estudadas. Possivelmente, a diferença aparece em função de uma resposta inflamatória maior, naqueles com Rx alterado, portadores da pneumoconiose.

Entretanto, na proporção de positividade (vide tabela VI, anexo I) não houve diferença estatisticamente significativa, ou seja, não se encontrou diferença estatística na positividade das citocinas, entre as categorias radiológicas de doença.

Tabela 13 - Médias, desvio padrão, e valor de p (Mann-Whitney) das dosagens de citocinas nos pacientes expostos ao asbesto de acordo com a presença ou ausência de alteração radiológica compatível com asbestose.

	RX Normal		Asbestose		Valor de p
	Média	DP	Média	DP	

IL-1 β	0.0	0.0	0.0	0.0	-
IL-6	1.442	4.294	2.400	3.463	0.05
TNF α	25.742	71.368	27.240	79.946	0.941

N = 22 (12 radiografia normal e 10 com asbestose)

DP = Desvio padrão

Não se encontrou valor para a IL1 β . No caso da IL-6 e TNF resolveu-se comparar o subgrupo com asbestose com o subgrupo do asbesto com radiografia normal somados aos não expostos. Para a IL-6 a média no grupo não exposto somado ao subgrupo exposto ao asbesto, com radiografia normal foi de 0.621(s=2.070) com um p=0.009 e para o TNF a média no grupo não exposto somado ao subgrupo exposto ao asbesto com radiografia normal foi de 10.227 (s=42.431) com um p=0.344. Este achado reforça o papel da IL-6 no processo de fibrose.

Tabela 14 - Médias, desvio padrão, e valor de p (Kruskall-Wallis) das dosagens de citocinas nos pacientes expostos ao asbesto de acordo com a categoria radiológica.

	RX Normal		Cat. 1		Cat. 2		Cat. 3		Valor de p
	Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP	
IL-1 β	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	--
IL-6	1.442	4.294	1.743	2.182	0.550	0.778	10.700	0.0	0.158
TNF α	25.742	71.368	37.357	95.830	4.050	5.728	2.800	0.0	0.894

N = 22 (12 radiografias normais, 7 categoria 1, 2 categoria 2, 1 categoria 3)

DP = Desvio padrão

Não houve diferença entre as médias das citocinas do subgrupo exposto ao asbesto com e sem asbestose e entre as categorias radiológicas. Quando avaliado por percentual de positividade (tabela V, anexo I), também, não aparece diferença, estatisticamente significativa, entre os pacientes com alteração radiológica e os com radiografias normais.

6 - DISCUSSÃO

O principal ponto de discussão do nosso estudo diz respeito às citocinas e sua relação com as alterações radiológicas, encontradas nos trabalhadores investigados. Serão, também, apontadas algumas questões referentes à parte funcional pulmonar e aos sintomas, com o intuito de conhecer o perfil do doente com pneumoconiose, porém, tais parâmetros não foram objeto de cruzamento com as citocinas, por entender que o objetivo central é a eleição do caso a partir da radiografia, o que determina a expressão da lesão da pneumoconiose. Estes

outros parâmetros, sintomas e função pulmonar, podem ou não expressar as alterações da exposição a poeiras minerais no trabalho.

As alterações espirométricas encontradas mostram uma diminuição de valores, que pode refletir o dano funcional pulmonar causado pela sílica ou pelo asbesto, mas de acordo com a literatura consultada, o teste espirométrico não é utilizado para o diagnóstico das pneumoconioses pela sua característica de inespecificidade para este fim (Hansen, 1999; Staples, 1989; Miller, 1993). Não se encontra uma correlação clara, entre as alterações radiológicas e as alterações funcionais. Entretanto, há sempre uma tendência de se encontrar piores valores na espirometria, na medida que evoluem as alterações pulmonares. Por outro lado, a espirometria tem servido para graduar a disfunção, quando há pneumoconiose e, para avaliar, objetivamente, o dano funcional causado pela pneumoconiose, mas não é útil como valor preditivo para a doença (Prowse, 1989; Hnizdo, 1990).

A presença de sintomas clínicos respiratórios é, de um modo geral, o que conduz o trabalhador a procurar um serviço de saúde e os dados obtidos sobre a presença de sintomas, demonstram bem este fato (anexo IV, tabela I e II). A análise dos dados não nos permite avaliar com nitidez a relação exposição-sintomas. Alguns estudos nacionais também mostram a presença de sintomas em expostos à sílica (Lemle e cols., 1988, pivetta e cols., 1997), mas não são conclusivos quanto ao papel desta exposição na produção dos sintomas.

Camo foi assinalado, este estudo visa compreender o papel de três citoquinas no contexto da exposição ocupacional à sílica e ao asbesto e, no processo de adoecimento da pneumoconiose. Até o momento, não se conhece um intervalo de valores normais para citoquinas (Vaillant, 1996; Vanhee, 1995; Kelley, 1990), o que dificulta a interpretação dos resultados. Pode-se afirmar, que os estudos clínico-epidemiológicos são fundamentais para a interpretação da presença, ou não, desta substância e para sua mensuração e, conseqüentemente, para a compreensão do seu papel no processo inflamatório.

O estágio atual dos estudos clínicos e epidemiológicos, ainda, não permite, também, afirmar que exista um biomarcador, do grupo das citoquinas, que constitua um parâmetro definitivo para a interpretação do estágio da doença pneumoconiótica (Piguet, 1993; Carré, 1993; Huaux, 1998). Cabe ressaltar, que se consideram neste trabalho as citoquinas como biomarcadores de efeito, uma vez que tais substâncias são fruto das modificações bioquímicas e celulares, ocorridas no organismo após a exposição, modificações estas que se revelam patogênicas e são precursoras das lesões propriamente ditas. Nas pneumoconioses as citoquinas atuam tanto na alveolite quanto na fibrose pulmonar e, portanto, o mecanismo e o nível da resposta inflamatória é que permitirão definir melhor o seu papel

Em função dos avanços científicos, cada vez mais, surgem novos biomarcadores no contexto epidemiológico ocupacional. Sabe-se, que a melhor forma de prevenção é a retirada

do agente agressor do processo de produção, mas, esta forma de prevenção, ou melhor, de promoção da saúde, nem sempre é possível devido às características do processo produtivo e das relações sociais existentes. Os instrumentos clínicos atuais, detectam a lesão, situando-as em estágios evolutivos, quando a doença já se instalou. Nestas condições, ocorrem dois graves problemas, dado que se inviabiliza a possibilidade de diagnóstico precoce: primeiro, não se impede o avanço do processo mórbido para etapas de maior gravidade da doença e, segundo, não torna possível um retorno ao estado orgânico anterior ao processo que instalou a morbidade (OMS, 1973).

O instrumento preconizado e comumente utilizado para diagnóstico de pneumoconiose é a radiografia de tórax. As informações funcionais e os sinais e sintomas servem como parâmetros auxiliares no diagnóstico e, às vezes, para constatar e graduar a evolução da própria pneumoconiose. Portanto, estas informações não são utilizadas para definição dos casos de pneumoconioses. Foi esta a razão principal pela qual optou-se por discutir, com maior profundidade, o biomarcador e suas relações com a exposição, considerada condição necessária para o início de tal processo mórbido com as alterações radiológicas, consideradas sinais das presenças das lesões.

A principal tarefa, agora, é discutir e comparar, separadamente, as relações das citocinas, entendidas como biomarcadores de efeito, nos diferentes grupos e subgrupos identificados no estudo, segundo a presença/ausência de exposição e das pneumoconioses diagnosticadas (asbestose e silicose). Discutir-se-á, os subgrupos expostos à sílica e ao asbesto, separadamente, comparando-os com o grupo não exposto e a seguir, os dois subgrupos como um todo, comparando-o com o grupo não exposto.

Não se encontram, na literatura médica, estudos que analisem, ao mesmo tempo, como um só grupo, um conjunto de trabalhadores constituído por uma parcela de indivíduos expostos à sílica e outra parcela exposta ao asbesto. Considerando-se, que se trata de processos mórbidos, cujos resultados em termos de lesão desenvolvida são distintas, apesar de ocorrerem no mesmo órgão. Portanto, a discussão será desenvolvida separadamente, analisando-se as citocinas, no subgrupo de pacientes expostos à sílica e no subgrupo dos expostos ao asbesto, para propiciar a comparação de resultados e análises, aqui verificados, com aqueles encontrados na literatura. Entretanto, constatou-se a necessidade de análise dos 2 subgrupos como um todo, para salientar aspectos específicos dos processos inflamatórios, considerados elementos comuns aos dois processos.

O subgrupo de pacientes expostos à sílica não apresentou elevação dos níveis circulantes de citocinas no soro sanguíneo. Tal resultado, difere de alguns estudos *in vitro*, como os de Mohr e cols.(1991) que utilizaram os lipopolissacarídeos (LPS) para estimular macrófagos expostos à sílica e os de Setta (1996), que estimulou com LPS células sanguíneas

de trabalhadores expostos. Ambos autores encontraram uma produção elevada de TNF α . Os estudos in vitro de fenotipagem de marcadores macrofágicos para TNF α e IL-1 β em ratos de Orfila e cols, (1998) também, mostraram a expressão destas citocinas no macrófago pulmonar.

Os achados no subgrupo com silicose, onde se evidenciou a presença da IL-1 β , IL-6 e também, do TNF α , são semelhantes aos resultados de Takuri (1997), que encontrou a presença de TNF α , mas não a da IL-1 β pesquisada, em trabalhadores portadores de silicose nas categorias 2 e 3 e com grandes opacidades. Tais resultados também concordam com os estudos in vitro de Setta (1996), quando encontra uma maior produção de TNF α , nos casos com alterações radiológicas de grau 1 e 2 e uma menor produção de TNF α nos casos de grau 3. O fato desta citocina não aparecer na categoria 3 foi explicado por Setta (1996) pela presença de mecanismos reguladores da síntese de TNF α , nesta fase da doença. Também, neste estudo, tanto a IL-1 β , como a IL-6 e o TNF α surgem em níveis elevados na categoria 2, o que fortalece a explicação fornecida por Setta. A diferença de níveis circulantes para as três citocinas, entre trabalhadores expostos silicóticos e não silicóticos e, a ausência desta diferença entre os não expostos e os expostos à sílica, provavelmente, expressa o processo inflamatório da patologia instalada da silicose. Possivelmente, sem o poder de discernir entre os expostos àqueles com o maior potencial inflamatório.

O subgrupo de pacientes expostos ao asbesto apresentou um comportamento diferente do subgrupo de expostos à sílica. Fato importante foi à ausência de IL-1 β no grupo exposto ao asbesto. Para o TNF α e a IL-6 não se encontrou nível de significância quando comparado ao grupo não exposto. Resultados diferentes do nosso obtiveram Driscoll e cols. (1995), que em seus estudos in vitro, instilando asbesto em ratos, encontraram uma resposta positiva para TNF α e IL-1 β , assim como também o trabalho de Bissonnette e cols. (1989) e o de Perkins e cols. (1998) ainda referindo-se à exposição ao asbesto. Reforçando nosso achado, os estudos de Daí e cols. (1998), não evidenciaram a TNF α nos ratos expostos ao asbesto e o de Mutsaers e cols. (1998), não conseguiram evidenciar a capacidade de produção de TNF α e IL-1 β , nos estudos in vitro com lavado brônquico de trabalhadores expostos ao asbesto.

No subgrupo de pacientes expostos ao asbesto, portadores de asbestose, a atividade inflamatória ficou mais bem caracterizada com os níveis elevados de IL-6. Para as outras citocinas não se encontrou nível significativo, ao contrário dos estudos de Zhang e cols. (1993), que encontraram, no lavado brônquico de 9 trabalhadores com asbestose, após cultura de células, a liberação de TNF α e de IL-1 β . Por outro lado, os estudos de estimulação de células de trabalhadores com asbestose, realizado por Mutsaers e cols. (1998), não evidenciaram o papel do TNF α e nem da IL-1 β . Aqui, cabe ressaltar o fato de somente a IL-6

apresentar níveis mais elevados comparativamente e, sua presença em maior número de trabalhadores com asbestose. É possível que esta interleucina tenha um papel no processo patogênico da asbestose.

Analisando-se o grupo de pacientes, caracterizado como pneumoconiose (silicose e asbestose), encontrou-se a presença em níveis elevados de IL-1 β e IL-6, quando comparado com o grupo não exposto. Tal fato, sugere a existência de atividade inflamatória mais intensa nos pacientes com pneumoconiose, sendo que estes achados encontram-se em consonância com os de outros autores (Vanhee, 199; Tinkle, 1996; Piguet, 1993).

Das três citocinas estudadas, as que se mostraram com níveis mais elevados em comparação com o grupo não exposto, foram a IL-6 na asbestose e a IL-1 β na silicose. É possível, que estas interleucinas apareçam em uma fase de doença, ainda não detectada na radiologia, mas, nossa análise não permitiu afirmar esta possibilidade.

Fato interessante foi o encontro da IL-1 β nos pacientes com silicose. Esta interleucina não aparece, nem no grupo não expostos e nem no grupo exposto, sem o diagnóstico radiológico de silicose. Não são muitas as descrições da relação desta interleucina com o processo de silicose, mas em 1999, Cohen e cols. descreveram um caso fatal de silicose acelerada, o primeiro caso deste tipo, descrito em Israel. O laudo do lavado bronquíolo alveolar mostrou positividade para IL-1 β , TGF, IL-5, IL-2 e IL-10, mas, não o foi para IL-6 e IL-4, chamando a atenção para o encontro de IL-1 β . Da mesma forma, em estudos experimentais com animais, Orfila e cols (1998) e Davis e cols. (1998), também encontraram aumento de IL-1 β após instilação de sílica nos animais. Outro estudo interessante, que corrobora com a presença da IL-1 β no processo de silicose, é o de Lyer (1996) que avaliou culturas de células macrofágicas expostas à sílica e encontrou aumento desta interleucina. É possível, que esta interleucina possa fazer parte do processo patogênico da silicose.

A análise das médias dos níveis da IL-6, entre os pacientes expostos ao asbesto com radiografia normal e o grupo não exposto (radiografia normal), não foram estatisticamente significativo, porém, a comparação entre a média dos níveis da IL-6 entre o grupo não exposto e o subgrupo de pacientes com asbestose (radiografia alterada) foi estatisticamente significativa. Isto nos deixa mais próximo da possibilidade, desta interleucina elevar-se nos casos já diagnosticados pela radiografia de tórax ou com a presença do granuloma da asbestose formado.

O mais recente estudo, por nós encontrado, com esta interleucina, e que fortalece nossa proposição, é o de Simeonova e cols. (1997), que estudaram o papel da produção local da IL-6, através do lavado brônquico de pessoas expostas ao asbesto, encontrando uma taxa elevada de IL-6 produzidas pelas células do epitélio pulmonar, tendo verificado que esta

produção relacionava-se aos pacientes com radiografia normal, porém, com histopatologia ou tomografia computadorizada de alta resolução compatível com asbestose.

O aparecimento da IL-6 em níveis elevados, no subgrupo do asbesto, encontrados neste estudo, pode representar a expressão de produção desta interleucina nos momentos iniciais do processo de doença, ou melhor, nos casos, onde a doença já se estabeleceu, mas, não foi detectada pelos métodos convencionais. O fato de não haver diferenças significativas, tanto nas médias quanto na proporção de positividade dentro do grupo de expostos ao asbesto, como já dito, fortalece a possibilidade dela se elevar na doença.

A IL-6 é uma citocina multifuncional, sendo a principal citocina da resposta inflamatória pulmonar da fase aguda, além de promover a diferenciação de células T. Sharhar e cols. (1995), nos seus estudos sobre IL-6 na doença intersticial pulmonar, atribuíram a esta interleucina o papel de possível contribuidor na fibrogênese. Este estudo reforça, mais ainda, a idéia do aumento da produção da IL-6 ligada ao processo fibrótico. O fato, de ela estar presente em diversas doenças inflamatórias e imunológicas, a transforma numa interleucina com múltiplas ações, muito embora, ela só apareça elevada, dentro do processo patológico estabelecido, como por exemplo na doença de Kawasaki, na artrite reumatóide, no mieloma múltiplo, no linfoma histiocítico, nos mixomas cardíaco, na cirrose hepática e possivelmente na asbestose (Akira, 1993).

O interesse e a importância de buscar um biomarcador se situa no fato de poder encontrá-lo na fase reversível da doença. Neste sentido, os trabalhos de Schins e cols.(1995), em mineiros de carvão não foram promissores, quando avaliaram a presença de TNF α e IL-6 no monócito do sangue e concluíram que estas citocinas não funcionaram como biomarcadores.

Os pacientes deste estudo apresentam-se, em sua maioria, como sintomáticos e com alterações funcionais significativas, ainda mais, que foi estabelecido um recorte de doentes caracterizados com pneumoconiose na radiografia. Por essa presença destacada de sintomáticos, esperava-se níveis mais elevados dos biomarcadores, como demonstra a literatura estudada.

A literatura caracteriza bem o papel de algumas citocinas, do ponto de vista biomolecular, principalmente, em trabalhos experimentais. É possível, através desses trabalhos, demonstrar que o macrófago tenha a capacidade de produzir citocinas diante de estímulos, tais como, na exposição à sílica. A extrapolação dos estudos em animais para a condição humana, no processo de adoecimento, tem gerado controvérsias (Pritchard e cols, 1985).

Quando se avalia a presença das citocinas no soro de seres humanos, de certa forma, está se delineando o retrato desta produção, dentro do processo dinâmico de adoecimento,

onde podem ocorrer fatores que ora estimulem tal produção e ora a inibam. Possibilidades de resposta para tal fato, provavelmente, não prescindirão de estudos onde o acompanhamento dos pacientes (follow) se torna evidente.

Nos estudos populacionais, como o de Partaner e cols (1995) que acompanharam asbestóticos por seis anos, avaliando TNF α no soro sanguíneo, mostrou-se que esta interleucina pode funcionar como valor preditivo para o câncer e que ela se eleva, anos antes do aparecimento do câncer, mas, sem correlação com a severidade ou a progressão da asbestose.

O interesse, em ações preventivas na saúde pública, é dado pela possibilidade de afastar o trabalhador da exposição, na fase precoce do processo de doença e, assim, evitar o aparecimento de lesões e/ou seu agravamento. O estudo, que ora realizamos, não parece demonstrar que as citocinas funcionem como biomarcador de efeito, nesta fase do processo. Porém, a falta de representatividade do nosso estudo para um grupo de expostos, não nos permite extrapolar os resultados para toda a população de expostos à poeiras minerais, ou mesmo, para o universo de expostos ao asbesto e/ou à sílica.

Existe, uma grande expectativa, em encontrar biomarcadores, que permitam identificar o processo de doença na sua fase inicial. No nosso caso, a limitação do desenho de estudo, não nos permite firmar posições relacionadas a presença das citocinas estudadas na relação com a gênese do processo, mas, é possível caminhar em uma direção, que permita a reconstrução de um modelo de doenças respiratórias resultantes da exposição a poeiras minerais, onde, os biomarcadores sejam fundamentais, em seu papel de identificador de lesão anterior ao aparecimento e formação do granuloma pulmonar e sua expressão radiológica.

Aqui, trata-se de colocar limites no papel do biomarcador e, não descaracterizá-lo, uma vez que as perspectivas de seu uso, no acompanhamento clínico, parecem ser promissoras.

O raciocínio lógico, a seguir, coloca a questão da prevenção da doença, não no campo biológico, propriamente dito, ou seja, sob o entendimento estrito de que o achado biomolecular seja igual à possibilidade de doença, mas sim, no campo mais geral da Saúde Coletiva, onde as premissas preventivas trabalham no sentido da eliminação do fator de risco.

Segundo Naomar (Filho, 1992), atualmente, a prática clínica se inclina a uma tendência quase sempre tecnológica no sentido estrito, tanto no diagnóstico quanto no tratamento. Os avanços, na área clínica, vão buscar descobertas no campo biológico, principalmente, para entender situações anteriores ao evento mórbido. A clínica amplia, assim, seu objeto para determinar, com o auxílio de tecnologias de ponta, possibilidades de ações em toda sua extensão. Se necessário chega-se até a leitura do código genético para decifrar as doenças.

Pode ser, que neste ponto, se distancie dos fatores desencadeantes do processo, o que poderia resultar no tratamento da questão do “risco”, apenas do ponto de vista biológico e individual. Parafraseando Arouca (1975), a prevenção deixa de ser um problema coletivo e passa a se constituir em um problema individual. É possível, que exista uma matrix biológica que incorpore as substâncias químicas e suas interações orgânicas e, existirá, sempre, a tentativa de tornar o biomarcador, em mais uma ferramenta, no arsenal do cálculo da probabilidade do agravo, o que em alguns casos, apresenta funcionalidade. Neste trabalho, os biomarcadores não parecem funcionar como mais um elemento agregado ao diagnóstico e a prevenção, ou seja, um determinante do perfil de um trabalhador exposto com possibilidade de adoecer.

Resumindo, o papel tradicional da clínica tem sido o de identificar fatores biológicos da doença para diagnosticar, tratar e curar. No caso da pneumoconiose a cura raramente é possível. O desfecho nem sempre é fatal, mas, a doença se torna perene e retringe a vida dos indivíduos portadores desta doença. Portanto, restaria à clínica, diagnosticar e mitigar o sofrimento imposto ao paciente pela doença.

A medicina ocupacional, enquanto especialidade médica, tem trabalhado, quase que exclusivamente, com os efeitos da exposição, ainda que, algumas ações neste campo devam se voltar para os fatores de riscos existentes no processo de trabalho. A presença de doença, nestes casos, denota sempre uma falha no sistema de segurança industrial. As tentativas de buscar biomarcadores de efeito, principalmente os de aparecimento precoce no processo de doença, passa a ser uma arma importante para detectar as falhas do sistema. Mas a busca destes biomarcadores não deve substituir medidas eliminadoras do risco, pois, até o momento, estas têm sido as mais eficazes no controle e erradicação de doenças relacionadas ao trabalho.

Como já referido no início deste estudo, o biomarcador de efeito pode ser a expressão da doença na sua fase inicial, portanto, seu achado de per si não é suficiente para fins de prevenção. Pode permitir, entretanto, afastar o trabalhador ainda em uma fase onde o processo possa ser paralisado, freqüentemente, diminuindo o ritmo de avanço do processo mórbido.

A identificação de um biomarcador é tão importante quanto à identificação do risco no processo de trabalho, e no caso da doença ocupacional, a anamnese completa sobre a ocupação do trabalhador faz parte do processo de investigação. Estimar o risco a que o trabalhador está exposto, constitui uma tarefa da epidemiologia e uma abordagem clínica, que se pretenda completa. Os biomarcadores certamente se inserem nos achados individuais, tal como outras informações que compõem o diagnóstico, como antecedentes mórbidos, tabagismo, uso de equipamento de proteção individual (EPI), etc. O diagnóstico será realizado a partir da avaliação e a interpretação dessas informações. Se a presença do biomarcador

consegue definir estágios da doença, ele deve ser utilizado como elemento importante no diagnóstico. Os três citocinas estudados neste trabalho não se mostraram eficazes para o diagnóstico, por não serem específicas, mas, pareceram úteis para demarcar a evolução da doença. Isto pode contribuir para a compreensão do processo inflamatório pulmonar e, possivelmente, para o tratamento destes tipos de doenças.

Um dos benefícios para o trabalhador doente é a possibilidade de tratamento e controle da pneumoconiose. As características do processo inflamatório, na asbestose quanto na silicose, sugerem que as anticitoquinas podem cumprir um determinado papel no tratamento da doença, visando paralisar o processo de aumento da fibrose. No caso de doente com lesão na fase inicial do processo (categoria 1) poderá significar o aumento na expectativa de vida e melhora na sua qualidade, uma vez que pode diminuir as morbidades intercorrentes, que surjam durante o processo inflamatório. A linha de pesquisa deve avançar no sentido de buscar alternativas terapêuticas para estes trabalhadores que após a exposição, tornam-se pneumoconióticos.

Como exposto acima, não se dispõe, ainda, de instrumentos capazes para prever processos patológicos em trabalhadores expostos à poeiras minerais, principalmente, à sílica e ao asbesto. O campo de estudo das citocinas e outros biomarcadores mostram-se promissores, mas, até o momento, a única arma para reduzir ou eliminar os danos causados por poeiras minerais, nos ambientes de trabalho, é a retirada do agente nocivo do ambiente.

O estudo das citocinas pode, no futuro, servir como biomarcador com valor preditivo para a doença fibrótica relacionada a poeiras minerais, bem como, para severidade na pneumoconiose. Estudos longitudinais poderão avaliar o risco relativo para a fibrose, baseado na presença ou ausência das citocinas e definir se os níveis sanguíneos destas citocinas, em trabalhadores expostos à sílica ou ao asbesto, fazem parte da gênese do processo fibrótico.

As citocinas estudadas neste trabalho foram avaliadas visando compreender o processo inflamatório e fibrótico, visando a promoção da saúde e, também, como orientador de gravidade e tratamento.

Finalmente, os achados deste estudo, não foram definitivos, mas, nos deixam reticentes quanto à continuidade da busca de biomarcadores, de efeito visíveis, numa fase precoce da doença ou de reversão das alterações produzidas pela exposição à sílica e ao asbesto. Será que eles existem? Será que a genética pode nos dar esta resposta? Ou a doença deve ser prevenida, de acordo com preceitos antigos, como por exemplo, os estabelecidos por Ramazzini, em 1703, que se situa, no que hoje denominamos promoção da saúde, qual seja, aquela de afastar o trabalhador do perigo ou impedindo-o de trabalhar naquelas condições ou retirando do meio as substâncias nocivas do ambiente?

Por outro lado, mesmo havendo o cumprimento rigoroso de procedimentos de prevenção eficaz, em todos os níveis do processo de saúde/doença, há necessidade de que os trabalhadores acometidos ou não pela doença, tanto no caso de silicose como da asbestose, devem ter instrumentos ou biomarcadores à sua disposição para que se diagnostique, mais precocemente, lesões não percebidas ou identificadas, bem como marcadores que possam prever a gravidade e a evolução da doença instalada ou até mesmo sua atuação na gênese do processo cancerígeno. Pode ser que na fase de doença, os biomarcadores de efeito sejam realmente eficazes.

7 - CONCLUSÕES

1 - Não se encontrou associação entre as concentrações das citocinas estudadas (IL-1 β , IL-6 e TNF α) e a exposição (grupo exposto x grupo não exposto). Portanto, estas citocinas não pareceram funcionar como biomarcadores de efeito, na fase pré-fibrótica, nos pacientes expostos, ocupacionalmente, à poeiras minerais (sílica e asbesto).

2 - Encontrou-se associação para duas interleucinas (IL-1 e IL-6) e o grupo com pneumoconiose, ou seja, houve uma diferença significativa, quanto às concentrações e a presença de IL-1 β , IL-6, mas, não para o TNF α , entre o grupo com pneumoconiose e o grupo com radiografia normal, independente da exposição. O mesmo resultado foi encontrado quando se realizou a comparação entre o grupo com pneumoconiose e o grupo exposto com radiografia normal.

3 - No subgrupo de pacientes exposto à sílica, as três citocinas estudadas não pareceram funcionar como biomarcadores na fase pré-fibrótica. Não ocorreu uma associação de nenhuma das três citocinas e os expostos à sílica, quando comparados aos não expostos, ou seja, não houve diferença significativa, quanto aos níveis e a presença das três citocinas, entre o grupo exposto à sílica e o grupo não exposto.

4 - No subgrupo de pacientes expostos à sílica com silicose, a produção aumentada das três citocinas, principalmente, na categoria radiológica 2, pode evidenciar o papel delas no processo fibrótico. Significa que é possível que possa ocorrer níveis diferenciados de resposta bioquímica para as três citocinas, nos trabalhadores portadores de silicose.

5 - No subgrupo exposto ao asbesto, as três citocinas estudadas não pareceram funcionar como biomarcadores na fase pré-fibrótica. Não ocorreu uma associação de nenhuma das três citocinas e os expostos ao asbesto, quando comparados aos não expostos, ou seja, não houve diferença significativa, quanto aos níveis e a presença das três citocinas, entre o grupo exposto ao asbesto e o grupo não exposto.

6 - No subgrupo exposto ao asbesto com asbestose, os níveis elevados de IL-6 no soro sanguíneo nos conduz a pensar na hipótese de que podem ocorrer níveis diferenciados de resposta bioquímica, para esta interleucina, e que, provavelmente, ela desempenhe um papel importante no processo fibrótico nestes pacientes.

8 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Aberle D. R., Balmes J. R.; 1991. Computed tomography of asbestos-related pulmonary parenchymal and pleural diseases. Clinics in Chest Medicine, Vol. 12, No. 1, March, 115-31.

Aberle DR, Gamsu G, Ray CS. 1988 High-Resolution CT of benign asbestos-related diseases: clinical and radiographic correlation. AJR;151:883-891.

Aberle, DR; Gamsu, G; Ray, CS; Feuerstein, IM; 1988 Asbestos-related pleural and parenchymal fibrosis: detection with high resolution CT, Radiology ,166, pgs. 729 – 734.

Abramowicz D., Schandene L., Goldman M., et al, 1989. Release of tumor necrosis factor, interleukin-2, and gamma-interferon in serum after injection of OKT3 monoclonal antibody in kidney transplant recipients. Transplantation, 47, 606-608.

Adamson, I.Y.R., Bowden, D.H. 1984 Role of polymorphonuclear Leukocytes in Silica - Induced Pulmonary Fibrosis. Am. J. Pathol, 117:37 - 43.

Adams, HD, Lloyd, AR, 1997, Chemokines: Leucocyte recruitment and activation cytokines, Lancet; 349: 490-495

AFA, Amianto, Trabajo y Salud, Programa de estudios del asbesto y riesgos del trabajo, ano 1, número 1, 1996

Akira S., Taga T., Kishimoto T., 1993. Interleukin-6 in biology and medicine. Advances in Immunology, vol. 54, 1-53.

Akira, M; Yamamoto, S; Yokoyama, K; Asbestosis: high-resolution CT-pathologic correlation, Radiology, 176, pags. 389 - 394, 1990.

Akira, S, Taga, T, Kishimoto, T, 1993, Interleukin-6 in biology and medicine, Advance in immunology, 54:1 – 53.

Algranti, E; 1986 As doenças ligadas à exposição ao asbesto, Rev. Bras. de Saúde Ocup., 55 (14).

Algranti, E; De Capitani, E.M. & Bagatin, E. 1995, - Sistema Respiratório, In Mendes, R. (ed) Patologia do Trabalho. Rio de Janeiro, Atheneu, pp. 98-137.

Amadori A., Zamarchi R., Ciminale V., et al, 1989. HIV-specific B cell activation: A major constituent of spontaneous B cell activation during HIV-inf. J Immunol, 143, 2146-52.

American Thoracic Society. The diagnosis of nonmalignant diseases related to asbestos. Am Rev Resp Dis 1986;134:363-368.

Andrews J. S., 1993. Biologic monitoring and biomarkers. Hazardous Waste Conference 1993.

Arouca, A.S., 1975. O dilema preventivista. Tese de doutoramento, UNICAMP, Campinas, S.P.

ATS 1990, Statement snowbird workshop on standardization of spirometry, Am. Rev. Resp. Dis., 119, 831-8.

ATS, 1997, Adverse effect of crystalline silica exposure, Am J. Respir. Crit. Care Med., 155 ; 761 – 765.

Auron, PE et al., 1984, Nucleotide sequence of human monocyte interleukin-1 precursor cDNA. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81:7907

Bataile R., Jourdan M., Zhang X. G., Klein B., 1989. IL-6 is a potent growth factor for plasma cells and is elevated in overt myeloma and plasma cell leukemia. J Clin Invest, 84, 2008-2011.

Bauer J. and Herrmann F., 1991. Interleukin-6 in clinical medicine. Ann Hematol, 62, 203-210.

Becklake MR. 1976 Asbestos-related diseases of the lung and other organs: their epidemiology and implications for clinical practice. Am. Rev. Resp. Dis., 114: 187-227.

Becklake MR. 1982 Asbestos-related diseases of the lungs and pleura: current clinical issues. Am. Rev. Resp. Dis., 126: 187-94.

Becklake, M.R. 1994 Pneumoconiosis, In: Murray, J.F. & Nadel, J.A., (eds) Respiratory Medicine, 2nd ed. Philadelphia, Saunders, , pp.1995-2001

Bégin R et al 1985 Clinical features to stage the alveolitis in asbestos workers. Am J Ind Med;8:402-17

Bégin R et al. 1986 Fibromectin and procollagen 3 levels in bronchoalveolar lavage of asbestos-exposed subjects and sheep. Chest, 89:237-43,

Begin R; Masse S; Cantin A; Bisson G; Bergeron D – 1988 Nouvelles methodes de detection precoce de la fibrose pulmonaire dans l'asbestose et la silicose - Rev-Mal-Respir;; 5(5); P 417-28

[Begin RO, et al](#),1987, Spectrum of alveolitis in quartz-exposed human subjects. Chest. Dec;92(6):1061-7.

Bernard A., Lauwerys R., 1986. Present status and trends in biological monitoring of exposure to industrial chemicals. J Occup Med, 28: 558-62.

Bignon J., Housset B., Brochard P., Pairon J. C.;1998. Maladies pulmonaires professionnelles liées à l'amiante. Place du pneumologue dans le dépistage et la réparation. Rev Mal Respir, 15, 615-21.

Bissonnette E, Rola-Pleszczynski M ,1989.Pulmonary inflammation and fibrosis in a murine model of asbestosis and silicosis. Possible role of tumor necrosis.factor. Inflammation Jun;13(3):329-39

Borish, L, Rosenwasser, LJ, 1996, Updates on cytokines, J Allergy Clin Immunol, 97 (3): 719 - 733

[Borm PJ, et al](#),1992, Molecular basis for differences in susceptibility to coal workers' pneumoconiosis. Toxicol Lett. Dec;64-65 Spec No:767-72.

Borm PJ, Meijers JM, Swaen GM, 1990 Molecular epidemiology of coal worker's pneumoconiosis: application to risk assessment of oxidant and monokine generation by mineral dusts. Exp Lung Res Jan 16:1 57-71

Borm PJ, Palmen N, Engelen JJ, Buurman WA, 1988 Spontaneous and stimulated release of tumor necrosis factor-alpha (TNF) from blood monocytes of miners with coal workers' pneumoconiosis. Am Rev Respir Dis Dec 138:6 1589-94

Brandt-Rauf PW, et al.,1992, Serum oncoproteins and growth factors in asbestosis and silicosis patients. Int J Cancer. Apr 1;50(6):881-5.

Brown L. M., Gridley G., Olsen J. H., et al; 1997. Cancer and mortality patterns among silicotic men in sweden denmark. Journal of Occupational and Environmental Medicine, Vol. 39, No 7.

Brown L. M., Gridley G., Olsen J. H.; 1997. Cancer risk and mortality patterns among silicotic men in sweden and denmark. Journal of Occupational and Environmental Medicine, Vol. 39, No. 7, July.

Busse W. W.; 1998. Leukotrienes and inflammation. Am J Respir Crit Care Med, Vol 157, No 6, June: S210-S213

Callis A. H., Sohnle P. G., Mandel G. S., et al; 1996. The role of complement in experimental silicosis. Environ Res; 40:301-312.

Camus M., Siemiatycki J., Meek B., 1998. Nonoccupational exposure to chrysotile asbestos and the risk of lung cancer. The New England Journal of Medicine, Vol. 338, No. 22, May.

Carré, Ph.; Léophonte, 1993. Cytokines et fibroses pulmonaires; Ver. Mal. Resp, 10, 193-207

Carrington C. B., Gaensler E. A., Coutu R, E., et al; 1978. Natural history and treated course of usual and desquamative interstitial pneumonia. The New England Journal of Medicine, Vol. 298, No. 15, 801-09, April.

Casey, KR et al - 1981 - Asbestos related diseases,- Clinics in chest medicine, vol 2 n.2 179 - 202

- Castro, H.A., Gomes, V.R.B. 1997- Doenças do Aparelho Respiratório Relacionadas à Exposição ao Asbesto: Rev. Pulmão, RJ, vol 6, nº3, 162-170.
- Castro, H.A.; Lemle,A.; Souza, G.R.M. 1992 Silicose: Correlação Radiológica e Funcional Pulmão RJ - Vol.2 NO.1
- Castro, HA; Bethlem, EP: 1995. A silicose na indústria naval do Estado do Rio de Janeiro: análise parcial. J. Pneumologia, 21 (1):13 – 16.
- Castro, HA; Estudo de casos na industria textil, Relatório preliminar para a Secretaria de Saúde do Estado do Rio de Janeiro , mimeo, janeiro, 1997.
- Castro, HA; Lemle, A; 1995. Doenças Ocupacionais do Aparelho Respiratório, in: Vieira, SI, Medicina Básica do Trabalho; ed. Genesis, vol. III, cap. X, 259 -307.
- CDC _ CENTERS FOR DISEASE CONTROL. 1996 Preventing Silicosis and Deaths in Construction Workers. Cincinatti/USA, may,.
- [Chen J, et al.](#) 1992 Mortality among dust-exposed Chinese mine and pottery workers. J Occup Med. Mar;34(3):311-6.
- Chen J; Armstrong LC; Liu SJ; Gerriets JE; Last JA – 1991 Silica increases cytosolic free calcium ion concentration of alveolar macrophages in vitro - Toxicol-Appl-Pharmacol; Nov; 111(2); P 211-20
- Choe N., Tanaka S., Kagan E., 1998. Asbestos fibers and interleukin-1 upregulate the formation of reactive nitrogen species in rat pleural mesothelial cells. Am J Respir Cell Mol Biol, Vol. 19, No. 2, 226-36, August.
- Churg, A., 1983 Current issues in the pathologic and mineralogic diagnosis of asbestos-induced disease. Chest, 84:275-80.
- Churg, A. et al. Small airways disease and mineral dust exposure: prevalence, structure and function. Am. Rev. Resp. Dis.,131:139-43,1985.

Cohen C, Fireman E, Ganor E, Man A, Ribak J, Lerman Y, 1999. Accelerated silicosis with mixed-dust pneumoconiosis in a hard-metal grinder. J Occup Environ Med, Jun 41:6 480-5.

Cohen, C et al., 1999, Accelerated silicosis with mixed-dust pneumoconiosis in hard-metal grinder, JOEM, 41(6):480 - 485

Coker RK, et al., 1997, Anticytokine approaches in pulmonary fibrosis: bringing factors into focus. Thorax. Mar;52(3):294-6.

Costa, JLR; Ferreira, VM; 1984 As doenças relacionadas ao asbesto (amianto), Rev. Bras. de Saúde Ocup., 47 , vol. 12, pgs 21 - 30,.

Coultas, DB et al, - 1994, The epidemiology of interstitial lung disease, Am J. Respir. Crit. Care Med., 150: 967 - 972

Coutinho,ZP; Castro, HA; Algranti, E; 1996 in: Bethlem, N; Pneumologia ; 40 edição, ed. Atheneu, cap. 43, 729 - 743,.

Cowie R. L., 1994. The epidemiology of tuberculosis in gold miners with silicosis. Am J Respir Crit Care Med, Vol. 150, 1460-62.

Cowie R. L., 1994. The epidemiology of tuberculosis in gold miners with silicosis. Am J Respir Crit Care Med; 150:1460-2.

Cowie R. L., 1998. The influence of silicosis on deteriorating lung function in gold miners. Chest; 113:340-43.

Cowie RL 1989- Pulmonary dysfunction in gold miners with reactive airways - Br-J-Ind-Med; Dec; 46(12); P 873-6

Cowie, R.L., M.B.,Ch.B. 1987 Silica-Dust-Exposed Mine Workers With Scleroderma, , pags.260-2

Craighead J. E., 1988. Eyes for the epidemiologist: the pathologist's role in shaping our understanding of the asbestos- associated diseases. Am J Clin Pathol, 89:281-87.

Craighead, J. E., et al. – 1988. Diseases associated with exposure to silica and nonfibrous silicate minerals - Arch. Pathol. Lab. Med. - vol.112,pags. 673-720

Davis GS, 1996 Macrophage-lymphocyte cytokine interactions in silicosis. Chest 109(3), 49S-50S (1996)

Davis GS, Pfeiffer LM, Hemenway DR, 1998. Persistent overexpression of interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha in murine silicosis. J Environ Pathol Toxicol Oncol 17:2 99-114

Davis, G.S. - Pathogenesis of silicosis : current concepts and hypotheses. Lung, 1986, 164, pags.139-154

De Capitani, E.M. 1994 Alterações Pulmonares e Pleurais causadas pela exposição ao asbesto: uma revisão. J.Pneumol. 20(4):207-18.

Deus Filho, A., et al. – 1982, Silicose em Cavadores de Poços J. Pneumol. 10 (1): 28-31,

Dinarelli, CA, 1994, The interleukin-1 family: 10 years od discovery , FASEB J. 8:1314

Dodson RF, et al. 1990 Asbestos content of lung tissue, lymph nodes, and pleural plaques from former shipyard workers. Am Rev Respir Dis. Oct;142(4):843-7.

Doll N. J., Stankus R. P., Barkman W., 1983. Immunopathogenesis of asbestosis, silicosis, and coal workers'pneumoconiosis. Clinics in Chest Medicine, Vol. 4, No. 1, 3-14, January.

Doll, N.J., Stankus, R. P., Mughes J. e cols. 1981 Immune complexes and autoantibodies em silicoses I Allergy clin. Immunol 68:281,.

Doll, R; 1955 Mortality from lung cancer in asbestos workers, British Journ. Ind. Med., 12:81,.

Driscoll KE, 1994 Macrophage inflammatory proteins: biology and role in pulmonary inflammation. Exp Lung Res 20(6), 473-490.

Driscoll KE, et al. 1995, Alveolar macrophage cytokine and growth factor production in a rat model of crocidolite-induced pulmonary inflammation and fibrosis. J Toxicol Environ Health. Oct;46(2):155-69.

Driscoll KE, Maurer JK, Higgins J, Poynter J J Toxicol Environ Health 1995 Oct 46:2 155-69 Enhanced IL-1 beta and tumor necrosis factor-alpha release and messenger RNA expression in macrophages from idiopathic pulmonary fibrosis or after asbestos exposure.

Driscoll, K. E., Lindenschmidt, R.C., Maurer, J. K., e Cols. 1990. Pulmonary Response to Silica or Titanium Dioxide: Inflammatory Cells, Alveolar Macrophage - derived cytolines, and Histopathology. Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. Vol. 2 pp. 381-390.

Dubois CM, Bissonnette E, Rola-Pleszczynski M - Asbestos fibers and silica particles stimulates rat alveolar macrophages to release tumor necrosis factors, autoregulatory role of leukotriennes B4 - Am Rev Respir Dis 1989 May 139:5 1257

-

Dubois F; Begin R; Cantin A; Masse S; Martel M; Bilodeau G; Dufresne A; Perreault G; Sebastien P 1988- Aluminum inhalation reduces silicosis in a sheep model - Am-Rev-Respir-Dis; May; 137(5); P 1172-9

Eisen E. A., Robins J. M.;1986. Estimation of ventilatory capacity in subjects with unacceptable lung function tests. International Journal of Epidemiology, Vol. 15, No. 3: 337-42.

Eisen E. A., Smith T. J., Wegman D. H., Louis T. A., Froines J.; 1984. Estimation of long term dust exposure in the Vermont granite sheds. Am Ind Hyg Assn J;45:89-94

Eisen E. A., Wegman D. H., Louis T. A., Smith T. J., Peters J. M.; 1995. Healthy worker effect in a longitudinal study of one-second forced expiratory volume (FEV1) and chronic exposure to granite dust. International Journal of Epidemiology; Vol. 24, No. 6: 1154-62

Elias J. A., Geba G. P., Tang W., et al; 1996. Transgenic modeling of cytokines in the investigation of pulmonary disease. Chest, Vol. 109, No. 3, March, 69S-72S, Supplement.

Englen MD; Taylor SM; Laegreid WW; Liggitt HD; Silflow RM; Breeze RG; Leid RW – 1989 Stimulation of arachidonic acid metabolism in silica-exposed alveolar macrophages - Exp-Lung-Res; Jul; 15(4); P 511-26

Epler, GR; Mc Loud, TC; Gaensler, EA; Mikus, JP; Garrington, CB; 1978 Normal chest roentgenograms in chronic diffuse infiltrative lung disease, N Engl J Med, 298, pag.801 - 809.

Essayan D. M., 1998. Updates on cells and cytokines. Biological activities of IL-1 and its role in human disease. J Allergy Clin Immunol, 102:344-50.

Ferreira, AS; Malacarne,M; Gabetto,JM; Costa, CM; Andrade,CRM; 1995. Alterações radiológicas de 27 pacientes expostos ao asbesto, V Congresso de Pneumologia e Tisiologia do Estado do Rio de Janeiro.

Filho, N. A.; 1992. A clínica e a epidemiologia, Salvador, Ed. APCE-ABRASCO.

Fleiss, "Statistical Methods for Rates and Proportions", 1981. 2nd Ed., Wiley, pp. 38-45

Florencio, R. T., Nery, L. E., Campos. L. B. e Cols. 1989 Testes de exercício na avaliação funcional de ceramistas com silicose pulmonar. Revista Brasileira de Saúde Ocupacional N 65 Vol. 17

Friedman, AC; Fiel, Sb; Radecki, PD; Lev-Toaff, AS; 1990 Computed tomography of benign and pulmonary parenchymal abnormalities related to expoure. Semin Ultrasound CT MR, 11, pgs 393 - 408

Gabetto, JM; 1993 -Tomografia computadorizada de alta resolução na silicose, Tese de doutorado, Faculdade de Medicina, UFRJ.

Gailit J., Clark R. A. F.; 1994. Wound repair in the context of extracellular matrix. Current Opinion in Cell Biology, 6: 717-25

Galietti F; Giorgis GE; Oliaro A; Ardizzi A; Miravalle C; Barberis S; Bernardi V; Carnuccio C – 1989 Pneumopatie associate a silicosi. Indagine su 618 casi - Minerva-Med; Sep; 80(9); P 987-90

Gamsu, G.; Salmon, C.J.; Warnock, M.L.; Blanc, P.D. – 1995 CT quantification of interstitial in patients with asbestosis: a comparison of two methods, AJR, 164, 6-68,

Gamsu, G; Aberle, DR; Lynch, D; 1989 Computed tomography in the diagnosis of asbestos-related thoracic disease, J Thorac Imaging,1, pags 61 - 67.,

Garcia, J.G.N.; Griffith, D.E.; Williams, J.S.; e cols. 1990 Reduced Diffusing Capacity as an Isolated Finding in Asbestos-and Silica-Exposed WorkersChest, 98, 1,

Gevenois P. A., Sergent G., et al, 1998. Micronodules and emphysema in coal mine dust or silica exposure: relation with lung function.

Giannasi F, et al. 1997 Occupational Exposures to Asbestos in Brazil. Int J Occup Environ Health. Apr;3(2):150-157.

Gordon S., Clarke S., Greaves D., Doyle A., 1995. Molecular immunobiology of macrophages: recent progress. Current Opinion in Immunology, 7:24-33.

Gossart S, Cambon C, Orfila C, Séguélas MH, Lepert JC, Rami J, Carré P, Pipy B, 1996 Reactive oxygen intermediates as regulators of TNF-alpha production in rat lung inflammation induced by silica. J Immunol Feb 15 156:4 1540-8

Gosset P, Lassalle P, Vanhée D, Wallaert B, Aerts C, Voisin C, Tonnel AB, 1991 Production of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 by human alveolar macrophages exposed in vitro to coal mine dust. Am J Respir Cell Mol Biol Nov 5:5 431-6

Graham, W.G.B. 1992 Silicosis Clinics in Chest Medicine Vol. 13 N 2 .

Green FH; Althouse R; Weber KC - 1989; Prevalence of silicosis at death in underground coal miners - Am-J-Ind-Med; 16(6); P 605-15

Gualde, N. Malinvaud,G., et al. HL-A and silicosis - Am. Review of Resp. Dis. - 1977, vol. 116 pags. 334-6.

[Hansen EF, et al., 1999, Lung function and respiratory health of long-term fiber-exposed stonewool factory workers. Am J Respir Crit Care Med. Aug;160\(2\):466-72.](#)

Harada Y, Watanabe S., et al, 1996. Factors affecting the cytokine production of human T cells stimulated by different modes of activation. J Allergy Clin Immunol, Vol. 98, No. 6, S161-73, Supplement.

Harkin T. J., McGuinness G., Goldring R., Cohen H., et al; 1996. Differentiation of the ILO boundary chest roentgenograph (0/1 to 1/0) in asbestosis by high-resolution computed tomography scan, alveolitis, and respiratory impairment. Journal of Occupational and Environmental Medicine, Vol. 38, No. 1, January.

[Hartmann DP.,1985, Immunological consequences of asbestos exposure. Surv Immunol Res.;4\(1\):65-8.](#)

Hayes, A. A.; Rose, A. H.; Musk, A. W. Et al., 1988. Neutrophil chemotactic factor release and neutrophil alveolitis in asbestos exposed individuals. Chest, 94, 521.

Hillerdal G. 1981, Non-malignant asbestos pleural diseases. Thorax, 36:669-75.

Hnizdo E; Baskind E; Sluis-Cremer GK - Combined effect of silica dust exposure and tobacco smoking on the prevalence of respiratory impairments among gold miners - Scand-J-Work-Environ-Health; 1990 Dec; 16(6); P 411-22

Hnizdo E; Sluis-Cremer GK; Abramowitz JA –1991 Emphysema type in relation to silica dust exposure in South African gold miners - Am-Rev-Respir-Dis; Jun; 143(6); P 1241-7

Hnizdo, E. 1990 Combined effect of silica dust and tobacco smoking on mortality from chronic obstructive lung disease in gold miners. British Journal of Industrial Medicine 47: 656 - 664.

Hnizdo, E., Sluis-Cremer, G.K. 1991 Silica exposure, silicosis, and lung cancer a mortality study of South African gold miners. British Journal of Industrial Medicine, 48:53 - 60.

Hnizdo E., Sluis-Cremer G. K., 1988. Effect of tobacco smoking on the presence of asbestosis at postmortem and on the reading of irregular opacities on roentgenograms in asbestos-exposed workers. Am Rev Respir Dis, 138:1207-12.

Holanda, MA e cols., 1995, Silicosis in Brazilian pit diggers: relationship between dust exposure and radiologic findings, Am Journ Ind Med, 27:367 - 378

Honda K, Hirayma K, et al. 1988 HLA and silicosis in Japan, letter, N. Engl J Med , Dec 15 ; 319 (24) ; P 1610

Hoz, R.E.& Parker, J.E., 1998, Occupational and environmental medicine in the United States. Arch. Occup. Environ. Health, 71 : 155-161.

[Huaux F, et al., 1998, Role of interleukin-10 in the lung response to silica in mice. Am J Respir Cell Mol Biol. Jan;18\(1\):51-9.](#)

Huaux F, Louahed J, Hudspith B, Meredith C, Delos M, Renauld JC, Lison D 1998 Am J Respir Cell Mol Biol Jan 18:1 51-9 Cytokines involved in pulmonary fibrosis.

Huaux F, Louahed J, Hudspith B, Meredith C, Delos M, Renauld JC, Lison D, 1998 Role of interleukin-10 in the lung response to silica in mice. Am J Respir Cell Mol Biol Jan 18:1 51-9

Huaux, F. 1998. Contribution of macrophage-derived cytokines in the pathogenesis of lung fibrosis induced by inhaled mineral particles, na experimental approach. – Thèse présenté en vue de l'obtention du grade de Docteur en Santé Publique – Unité de toxicologie industrielle et médecine du travail, Faculté de Médecine.

Hubbard AK - 1989, Role for T lymphocytes in silica-induced pulmonary inflammation - Lab-Invest; Jul; 61(1); P 46-52

Hulka B. S., Margolin B. H., 1992. Methodologic issues in epidemiologic studies using biologic markers. Am J Epidemiol, 135(2):200-9.

Hulka, BS, Margolin, BH - 1992 - Methodologic issues in epidemiologic studies using biologic markers, Am Journ epidemiol. 135 (2): 200 - 209

ILO 1980. International Labour Office; International classification of radiographs of pneumoconiosis rev.ed. Occupational Safety and health series, 22, Geneva.

INST-1990. Instituto Nacional de Saúde no Trabalho. A silicose - Perigo em pó. mimeo.
International Agency for Research on Cancer, 1987. Overall evaluation of carcinogenicity: an updating of IARC Monographs Volumes 1-42. Lyon: WHO, Supplement 7:341-3.

Jagirdar J, et al .1996. Transforming growth factor-beta (TGF-beta) in silicosis. Am J Respir Crit Care Med. Oct;154(4 Pt 1):1076-81.

Jagirdar J, Lee TC, Reibman J, Gold LI, Aston C, Begin R, Rom WN ,1997. Immunohistochemical localization of transforming growthfactor beta isoforms in asbestos-related diseases Environ Health

Jones, P.W. 1991 Quality of life measurement for patients with diseases of the airways. Thorax, 46 : 676-682.,

Jones, R.N., Ziskind,M., 1976, et al. High prevalence of antinuclear antibodies in sandblasters silicosis - Am. Review of Resp. Dis., vol.113 , pags. 393-4

Kamp DW, et al.,1997, Asbestosis: clinical spectrum and pathogenic mechanisms. Proc Soc Exp Biol Med. Jan;214(1):12-26

Kamp DW, et al.,1999, The molecular basis of asbestos induced lung injury. Thorax. Jul;54(7):638-52.

Kawada H; Horiuchi T; Shannon JM; Kuroki Y; Voelker DR; Mason RJ - Alveolar type II cells, surfactant protein A (SP-A), and the phospholipid components of surfactant in acute silicosis in the rat - Am-Rev-Respir-Dis; 1989 Aug; 140(2); P 460-70

Kelley J.,1990, Cytokines of the lung. Am Rev Respir Dis. Mar;141(3):765-88.

Kido M, Tsuda T, 1994. Pulmonary fibrosis due to inhaled inorganic dusts.. Takishima T., Basic and Clinical Aspects of pulmonary fibrosis;389-401.

Kilburn KH, et al. 1994 Airways obstruction from asbestos exposure. Effects of asbestosis and smoking.Chest. Oct;106(4):1061-70.

Kipen HM, Lilis R, Suzuki Y, Valciukas JA, Selikoff IJ. 1987 Pulmonary fibrosis in asbestos insulation workers with lung cancer: a radiological and histopathological evaluation. Br J In Med;44:96-100

Knudson RJ, Lebowitz MD, Holberg CJ, Burrows B, 1983. Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging. Am Rev Respir Dis 1983 Jun 127:6 725-34

Koeger A. C., Lang T., Alcaix D., et al, 1995. Silica-associated connective tissue disease. Medicine, Vol. 74, No. 5, September.

Korn, R.J. e Cols. 1987 Occupational Exposures and Chronic Respiratory Simptons. Am. Rev. Respir. Dis. 136 : 298-304.,

Koskinen, K. et al, 1996, screening for asbestos-induced diseases in Finland, Am. J. Ind. Medicin, 30:241 - 251

Koskinen,H. Symptoms an Clinical findigs in patients with silicosis Scand.J. Work Environ. Health,11:01-106, 1985

Kraus T., Raithel H. J., Hering K. G., 1995. Evaluation and classification of high-resolution computed tomographic findings in patients with pneumoconiosis. Int Arch Occup Environ Health, 68:249-254.

Kreiss K; Danilovs JA; Newman LS – 1989 Histocompatibility antigens in a population based silicosis series - Br-J-Ind-Med; Jun; 46(6); P 364-9

Kreiss, k.; Greenberg, L.M.; Kogut, S.j.H.; e cols. 1989 Hard-rock mining exposures affect smokers and nonsmokers differently Am.Rev.Respir.Dis.; 139:1487-93.

Kuhn D. C., Griffith J. W., Stauffer J. L., et al; 1993. Characterization of alveolar macrophage eicosanoid production in a non-human primate model of mineral dust exposure. Prostaglandins, 46:207-20.

Kuhn D. C., Stauffer J. L., et al, 1995. Inflammatory and fibrotic mediator release by alveolar macrophages from coal miners. Journal of Toxicology and Environmental Health, 46:9-21.

Landrigan P., Cherniack M G., et al, 1986. Silicosis in a gray iron foundry. The persistence of an ancient disease. Scand J Work Environ Health, 12:32-9.

Lapp N. L., 1981. Lung disease secondary to inhalation of nonfibrous minerals. Clinics in Chest Medicine, Vol. 2, No. 2, 219-33, May.

Larivee P; Cantin A; Dufresne A; Begin R – 1990 Enzyme activities of lung lavage in silicosis. - Lung;; 168(3); P 151-8

Lemaire I, Beaudoin H, Dubois C 1986 Am Rev Respir Dis Oct 134:4 653-8 Clinical relevance of cellular mediators of inflammation in workers exposed to asbestos.

Lemaire I., Ouellet Sophie,1996. Distinctive profile of alveolar macrophage-derived cytokine release induced by fibrogenic and nonfibrogenic mineral dusts. Journal of Toxicology and Environmental Health, 47:465-78.

Lemle, A e cols., 1994, Sintomas respiratórios e testes espirográficos de uma pedreira do Rio de Janeiro, Ver. Ass. Med. Brasil, 40 (1): 23 - 35

Lemle, A. – 1995 Provas funcionais respiratórias aplicadas à saúde ocupacional, in: Vieira, S.I.: Medicina Básica do Trabalho, ed. Genesis, vol I,cap.VIII,237-263,

Lemle, A. e Cols. 1979 Sintomas Respiratórios e Testes Espirométricos. R. Div. Nac. Pneumol. Sanit. 23 (89/90) : 11-16. Rio de Janeiro.,

[Lesur OJ, et al.,1994, Interleukin-6, interferon-gamma, and phospholipid levels in the alveolar lining fluid of human lungs. Profiles in coal worker's pneumoconiosis and idiopathic pulmonary fibrosis. Chest. Aug;106\(2\):407-13.](#)

[Lin Y., Zhang M., Barnes. P. F., 1998. Chemokine Production by a human alveolar epithelial cell line in response to Mycobacterium tuberculosis. Infect Immunol, Vol. 66, No. 3, 1121-26, March.](#)

[Liu K, et al.,1995, The effect of anti basic fibroblast growth factor on the development of experimental silicosis bacillus.Chung Hua Chieh Ho Ho Hu Hsi Tsa Chih. Dec;18\(6\):351-3, 383.](#)

[Loureiro, L.S. 1984 Silicose de evolução rápida, folha médica, 88\(3\): 71-4,](#)

[Lugano, E.M., Dauber, J. H., Elias,. J. A. e Cols., 1984 The regulation of lung fibroblast proliferation by alveolar macrophages in experimental silicosis. Am. Rev. Respir. Dis.,](#)

[Lukacs N. W., Ward P. A., 1996. Inflammatory mediator, cytokines and adhesion molecules in pulmonary inflammation and injury. Adv Immunol, 82:257-304.](#)

[Lukacs N. W., Ward P. A., 1996. Inflammatory mediators, cytokines, and adhesion molecules in pulmonary inflammation injury. Advances in Immunology, Vol. 62, 257-91.](#)

[Luscinskas F. W., Cybuisky M. I., et al, 1991. Cytokine-activated human endothelial monolayers support enhanced neutrophil transmigration via a mechanism involving both endothelial-leukocyte adhesion molecule-1 and intracellular adhesion molecule 1. J Immunol, 146, 1617.](#)

[Lyer R, Hamilton RF, Li L, Holian A, 1996. Silica-induced apoptosis mediated via scavenger receptor in human alveolar macrophages.Toxicol Appl Pharmacol Nov 141:184-92.](#)

[Magnani,C; Bellis,D; Borgo, G, Botta, M; 1993 - Incidence of mesotheliomas among people environmentally exposed to asbestos, Europ. Respir. Rev., 11, pags. 105 - 107..](#)

Maly ER – 1988 Generation of free oxygen radicals from human polymorphonuclear granulocytes by cytokines from human mononuclear cells, treated with quartz dust DQ12 or coal mine dust TF-1--new aspects in pathogenesis of pneumoconiosis - Zentralbl-Bakteriol-Mikrobiol-Hyg-[B]; Dec; 187(2); P 142-65

Marchiori,E., et al. 1983 Silicose aguda em ajatadores de areia (considerações sobre casos) J.Pneumol., 9(3): 139-44,

Markowitz, SB et al, 1997, Clinical predictors of mortality from asbestosis in North American insulator cohort, 1981 to 1991, Am J. Respir. Crit. Care Med. , 156 : 101 - 108

Mason, RJ; Crystal, RG - 1998 - Pulmonary cell biology, Am J. Respir. Crit. Care Med. - 157 (4) S72 - S81

Maxfield R., Alo C., Reilly M. J., et al; 1997. MMWR, January 31, 46(ss-1); 13-28.

Mc Donald JC et al. - 1974 - The health of chrysotile asbestos mine and mill workers in Quebec. Arch.Environ.Hlth, 25: 61-8,

Mc Laughlin, J.K., Jimg-Giong, C., Dosemeci, M., e Cols., 1992. A nested case-control study of lung cancer among silica exposed workers in China. British Journal of Ondustrial Medicine, 49:167 – 171

McDermott M. R., Befus A. D., Bienenstock. 1982. The estructural basis for immunity in the respiratory tract. Int Rev Exp Pathol, 23:47-112.

McDonald J. C., McDonald A. D., 1996. The epidemiology of mesothelioma in historical context. Eur Respir J, 9:1932-42.

McLoud TC. - Questions and Answers. AJR 1995;164:761-763

Mendes, R. & Bagatin, E. 1990 Doenças Pulmonares Ocupacionais. II- Asbestose (Atualização). Rev. Bras. Clin. Terap., 19(6):214-27,

Mendes, R.; Carneiro, A.P.S.- 1997 Doenças Respiratórias Ocupacionais in:Tarantino, Doenças Pulmonares; 4º edição, ed. Guanabara Koogan,cap.42,807-835,

Mendes, R.; Patologia do Trabalho, ed.Sarvier, 1995.

Merchant RK; Peterson MW; Hunninghake GW - 1990 - Silica directly increases permeability of alveolar epithelial cells. - J-Appl-Physiol; Apr; 68(4); P 1354-9

Miller A., Lilis R., et al, 1996. Relation of spirometric function to radiographic interstitial fibrosis in two large workforces exposed to asbestos: an evaluation of the ILO profusion score. Occup Environ Med, 53:808-12.

Miller A., Lilis R., Godbold J., et al., 1994. Spirometric impairments in long-term insulators. Relationships to duration of exposure, smoking, and radiographic abnormalities. Chest, 105:175-82.

Miller, A; Bhuptani, A; Sloane, M; Cardiorespiratory responses to incremental exercise in patients with asbestos - related pleural thickening and normal or slightly abnormal lung function, Chest, 103, pgs. 1045 - 1050, 1993.

Mohr C, et al, 1992, Reduced release of leukotrienes B4 and C4 from alveolar macrophages of rats with silicosis. Am J Respir Cell Mol Biol. Nov;7(5):542-7.

Mohr C; Gemsa D; Graebner C; Hemenway DR; Leslie KO; Absher PM; Davis GS – 1991 Systemic macrophage stimulation in rats with silicosis: enhanced release of tumor necrosis factor-alpha from alveolar and peritoneal macrophages - Am-J-Respir-Cell-Mol-Biol; Oct; 5(4); P 395-402

Morgan, W.K.; Seaton, A. 1995. Occupational lung diseases, third edition, W.B. Saunders Company.

Mossman, BT; Churg, A - 1998 - Mechanism in the pathogenesis of asbestosis and silicosis - Am. J. Resp. Crit. Care Med., 157 (5): 1666 - 1680

MS/FNS. 1997, Manual de Normas para o Controle das Pneumoconioses. Brasília..

Mullen J, e Cols. 1998 Case-control study of idiopathic pulmonary fibrosis and environmental exposures. J Occup Environ Med. Apr;40(4):363-7.

[Mutsaers SE, et al.,1998, Fibroblast mitogens in bronchoalveolar lavage \(BAL\) fluid from asbestos-exposed subjects with and without clinical evidence of asbestosis: no evidence for the role of PDGF, TNF-alpha, IGF-1, or IL-1 beta.J Pathol. Jun;185\(2\):199-203.](#)

Ng, T.P., Tsin, T.W., O'Kelly F.J., e Cols., 1987, A survey of the respiratory Health of Silica - exposed gemstone workers in Hong Kong. Am. Rev. Respir. Dis. 135:1249 - 1254.

Nigam SK; Saiyed HN; Malaviya R; Suthar AM; Desai UM; Venkaiah K; Sharma YK; Kashyap SK - 1990 - Role of circulating immune complexes in the immunopathogenesis of silicosis. - Toxicol-Lett; May; 51(3); P 315-20

NIOSH, 1988 - CRAIGHEAD, J. O., et al. - Diseases associated with exposure to silica and nonfibrous silicate minerals - Arch. Pathol. Lab. Med. - 1988, vol.112, pags. 673-720

Niosh; 1998. Silicosis deaths among young adults - United States, 1968-1994. MMWR 47(16); 331-5.

Nogueira, DP, e Cols., 1975, Asbestose no Brasil: um risco ignorado, Ver. Saúde Publ S Paulo, 9: 427 - 432

[Oberdorster G.,1994, Macrophage-associated responses to chrysotile. Ann Occup Hyg. Aug;38\(4\):601-15, 421-2.](#)

Obiol, F. S., 1985. in : Enfermedades broncopulmonares de origen ocupacional - Ed. Labor, primeira edição.

[Oghiso Y, et al.,1986, Enhanced interleukin 1 production by alveolar macrophages and increase in Ia-positive lung cells in silica-exposed rats. Microbiol Immunol.;30\(11\):1189-98.](#)

[Ohtsuka Y, et al.,1995, Increased susceptibility to silicosis and TNF-alpha production in C57BL/6J mice. Am J Respir Crit Care Med. Dec;152\(6 Pt 1\):2144-9](#)

Oksa, P et al - 1994 - High resolution computed tomography in the early detection of asbestosis - In Arch. Occup. Environ Health, 65: 299 - 304

[Orfila C, et al, 1998, Immunocytochemical characterization of lung macrophage surface phenotypes and expression of cytokines in acute experimental silicosis in mice. Histochem J. Dec;30\(12\):857-67.](#)

[Orfila C, Lepert JC, Gossart S, Frisach MF, Cambon C, Pipy B, 1998. Immunocytochemical characterization of lung macrophage surface phenotypes and expression of cytokines in acute experimental silicosis in mice. Histochem J Dec 30:12 857-67](#)

Panos, R.J., Suwabe, A., Leslie, C.C., e Cols., 1990 Hypertrophic Alveolar Type II cells from silica-treated Rats are committed to DVA synthesis In vitro. Am. J. Respir. cell Mol. Biol. Vol. 3 51-59,.

[Partanen R, et al, 1995, Serum oncoproteins in asbestosis patients. Clin Chem. Dec;41\(12 Pt 2\):1844-7.](#)

[Partanen R, et al, 1995, Tumour necrosis factor-alpha \(TNF-alpha\) in patients who have asbestosis and develop cancer. Occup Environ Med. May;52\(5\):316-9.](#)

Penna, M.L.F. , Duchiate, M.P. . 1991 Contaminación del Aire y Mortalidad Infantil por Neumonía. Bol. Of. Sanit. Panam., (110) : 199-207,.

Perkins RC, Scheule RK, Hamilton R, Gomes G, Freidman G, Holian A, 1993. Human alveolar macrophage cytokine release in response to in vitro and in vivo asbestos exposure. Exp Lung Res Jan-Mar;19(1):55-65

Peto J., Hodgson J. T., et al. Continuing increase in mesothelioma mortality in Britain. The Lancet, Vol.345, No. 4, 535-39, March.

Piguet PF 1993 Int Rev Exp Pathol 34 Pt B: 173-81 Influence of design characteristics on the outcome of retrospective cohort studies [see comments]

Piguet PF, 1990 Requirement of tumour necrosis factor for development of silica-induced pulmonary fibrosis. Nature 344(6263), 245-247 (1990)

Piguet PF, 1993.Cytokines involved in pulmonary fibrosis. Int Rev Exp Pathol 34, 173-181.

Piguet PF, et al.,1994, Treatment by human recombinant soluble TNF receptor of pulmonary fibrosis induced by bleomycin or silica in mice. Eur Respir J. Mar;7(3):515-8.

Piguet PF.,1990, Is "tumor necrosis factor" the major effector of pulmonary fibrosis? Eur Cytokine Netw. Oct-Nov;1(4):257-8.

Pivetta, ABDA, Botelho, C, 1997, Prevalência de sintomas respiratórios e avaliação espirométrica em trabalhadores de marmorarias, J. Pneumol, 23 (4): 179 - 188

Polito, AJ , 1998 , Updates on cells and cytokines, J allergy clin immunol, 102 (5).

Prowse K; Allen MB; Bradbury SP – 1989 Respiratory symptoms and pulmonary impairment in male and female subjects with pottery workers' silicosis - Ann-Occup-Hyg;; 33(3); P 375-85

Ramazzini, B., 1971, A doença dos trabalhadores, tradução do “DE MORBIS ARTIFICUM DIATRIBA”, Ed. Liga Brasileira Contra os Acidentes do Trabalho.

Rego F. G; Ocio Achaerandio G; Gonzalez Cuervo V; Rodriquez Menendez C; Martinez Gonezalez C; Alvarez Alvarez C 1991 Presence of acute phase response in coal workers' pneumoconiosis - Br-J-Ind Med; Mar; 48(3); P 193-5

Robbins, S.C.; Cotran, R.S.;Trumar, V. 1989 Pathologic. Basis of disease. ed. W.B.Saunders - 4th edition,.

Robledo R, et al,1999, Cellular and molecular mechanisms of asbestos-induced fibrosis. J Cell Physiol. Aug;180(2):158-66

Rodrigues, P.C. 1986 Bioestatística Universidade Federal Fluminense - Editora Universitária.

Rom WN.,1991,Relationship of inflammatory cell cytokines to disease severity in individuals with occupational inorganic dust exposure. Am J Ind Med.;19(1):15-27.

Rom, W.N. Bitterman, P. B., Rennard, S. T., e Cols., 1987Characterization of the lower respiratory tract inflammation of nonsmoking individuals with interstitial lung disease associated with chronic inhalation of inorganic dusts. Am. Rev. Respir. Dis. 136:1429-1434.

Rom, WN; Travis, WD; Brody, AR; 1991 Cellular and molecular basis of the asbestos - related diseases, State of the art - Am. Rev. Resp. Dis., 143, pags. 408 - 422,.

Rosenberg D. M., 1997. Asbestos-related disorders: A realistic perspective. Chest; 111: 1424-26.

Rosenman K. D., Reilly M. J., Watt F.C., 1995. Annual report on silicosis in Michigan. Lansing: Michigan Department of Health; 6-7.

Rosenman KD, et al. 1996 Silicosis among foundry workers. Implication for the need to revise the OSHA standard. Am J Epidemiol. Nov 1;144(9):890-900.

Ryan S. U., 1986. Pulmonary endothelium: a dynamic interface. Clin Invest Med, 9: 124-132.

Ryrfeldt, A., Bannenberg, G., Mold,us, P., e Cols., 1993 Free radicals and lung disease. British Medical Bulletin () Vol. 49 N 3.

Sacca R., Cuff C. A., Ruddle N. H.; 1997. Mediators of inflammation. Curr Opin Immunol, 9:851-57.

Savici D, et al.,1994, Silica increases tumor necrosis factor (TNF) production, in part, by upregulating the TNF promoter. Exp Lung Res. Nov-Dec;20(6):613-25.

Schall T. J., Bacon K. B.; 1994. Chemokines, leukocyte trafficking, and inflammation. Current Opinion in immunology, 6: 865-73.

Schall T. J., Bacon K. B.; 1994. Chemokines, leukocyte trafficking, and inflammation. Curr Opin Immunol, 6:865-73.

Schimidt, J.A., Oliver, C.N., Lepe-Zuniga, L.; e Cols.- 1984 - . Silica-stimulated Monocytes Release Fibroblast Proliferation of clinical investigation, Inc. Vol. 73. 1462-1472.

Schins R. P. F., Lamers R. J. S., et al, 1995. Evaluation of serum type III procollagen peptide as an exposure marker in retired coal workers. Int Arch Occup Environ Health, 66:413-19.

Schins RP, Borm PJ, 1995. Epidemiological evaluation of release of monocyte TNF-alpha as an exposure and effect marker in pneumoconiosis: a five year follow up study of coal workers. Occup Environ Med Jul 52:7 441-50

[Schins RP, et al.,1995, Plasma levels of soluble tumour necrosis factor receptors are increased in coal miners with pneumoconiosis. Eur Respir J. Oct;8\(10\):1658-63.](#)

[Schins RP, et al.,1999, Mechanisms and mediators in coal dust induced toxicity: a review. Ann Occup Hyg. Jan;43\(1\):7-33. Review](#)

Schulte P. A., 1996. Use of biomarkers to investigate occupational and environmental lung disorders. Chest, Vol. 109, No 3, 9S-12S, March, Supplement.

Schulte, PA, 1996, Use of biomarkers to investigate occupational and environmental lung disorders, Chest, 109 (3): 9S - 12S

Schuyler, M., Ziskind, M. 1978 Function of Lymphocytes and Monocytes in Silicosis. Chest, march, 75: 340-3.

Schuyler,M., Ziskind, M., et al. 1977, Cell-mediated immunity in silicosis - Am. Review of Resp. Dis., vol.116, pags.147-51.

Schwartz A/ Rockoff SD, Christiani D, Hyde J. 1988 A clinical diagnostic model for the assessment of asbestosis: a new algorithmic approach. J Thorac Imaging;3:29-35

Schwartz DA, Galvin JR, Frees KL, Dayton CS, Burmeister LF, Merchant JA, Hunninghake GW 1993 Human alveolar macrophage cytokine release in response to in vitro and in vivo asbestos exposure. Am Rev Respir Dis Jul 148:1 68-74.

Selikoff, IJ; Lee, DHK; 1978 Asbestos and disease. New York, Academic Press,.

Setta, JH, 1996, Antígenos HLA e produção de fator de necrose tumoral em portadores de silicose - Tese de mestrado apresentada à Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina

Shellito, J. Sniezek, M. 1990 Altered Release of Eicosanoids by Rat Alveolar Macrophages during granulomatous Pulmonary Inflammation Am. J. Respir. Cell Biol. Vol. 2 289-296.

Sherson D; Lander F - Morbidity of pulmonary tuberculosis among silicotic and nonsilicotic foundry workers in Denmark. - J-Occup-Med; 1990 Feb; 32(2); P 110-3

Simeonova P. P., Toriumi W., Kommoneni C., 1997. Molecular regulation of IL-6 activation by asbestos in lung epithelial cells. The Journal of Immunology, 159:3921-28.

[Sjostrand M, et al.](#)1991, Comparison of lung alveolar and tissue cells in silica-induced inflammation. Am Rev Respir Dis. Jan;143(1):47-52.

Smith A. H., Lopipero P. A., Barroga V. R.; 1995. Meta-analysis of studies of lung cancer among silicotics. Epidemiology, November, Vol. 6, No. 6, 617-23.

Smith D. D., Agostini P. G.;1989. The discriminatory value of the P(A-a)O₂ during exercise in the detection of asbestosis in asbestos exposed workers. Chest, January, Vol. 95, No. 1, 52-5.

Standiford T. J., Mehrad B., Tsai W. C., et al; 1999. Pulmonary host defenses: the role of cytokines in mediating lung inflammation. Medscape Respiratory Care, 3(2).

Staples CA, Gamsu G, Ray CS, Webb WR. 1989 High resolution computed tomography and lung function in asbestos-exposed workers with normal chest radiographs. Am Rev Respir Dis.;139:1502-1508

Staples CA. 1992 - Computed tomography in the evaluation of benign asbestos-related disorders. Radio Clin North Am;30:1191-1207

Stites, D.P.; Terr, A.I. 1991 Basic and clinical Immunology.ed. Prentice-hall, International INC. seventh edition.,

Struhar D, et al.,1989, Anti-Ia antibodies inhibit the spontaneous secretion of IL-1 from silicotic rat alveolar macrophages. Immunol Lett. Nov;23(1):31-3.

Struhar D; Harbeck RJ; Mason RJ – 1989 Lymphocyte populations in lung tissue, bronchoalveolar lavage fluid, and peripheral blood in rats at various times during the development of silicosis - Am-Rev-Respir-Dis; Jan; 139(1); P 28-32

Struhar DJ; Harbeck RJ; Gegen N; Kawada H; Mason RJ – 1989 Increased expression of class II antigens of the major histocompatibility complex on alveolar macrophages and alveolar type II cells and interleukin-1 (IL-1) secretion from alveolar macrophages in an animal model of silicosis - Clin-Exp-Immunol; Aug; 77(2); P 281-4

Swaen GM 1988 Regul Toxicol Pharmacol Dec 8:4 422-30 Prevalence of silicosis in the Dutch fine-ceramic industry.

Swaen GM, Meijers JM 1988 Br J Ind Med Sep 45:9 624-9 The use of epidemiological data in risk assessment.

Swaen, G.M.H.; Passier, P. E. C. A.; Attekum A.M.N.G.V.; 1988 Prevalence of Silicosis in the dutch fine-ceramic industry. int. Arch Occup. Environ Health, 60, 71-74.,

Tashiro T; Yamasaki T; Nagai H; Yamasaki H; Kuroda Y; Shigeno H; Goto J; Nasu M; Nagato H - 1989 [Silicosis and lung cancer] - Nippon-Kyobu-Shikkan-Gakkai-Zasshi; Jul; 27(7); P 784-8

Terra, M; Algranti, E.; Vargas, F.S.; Sthelmac, R.; Meneghetti, J.C, 1997, Cintilografia pulmonar com Gálio-67 em trabalhadores de indústrias de abrasivos; J. Pneumologia, jan-fev. 23(1) - 5 – 10.

Thebaud-Mony, A; Politiques de l'amiante d ans le monde aujourd'hui, V ,out.1995 Congresso de Pneumologia e Tisiologia do Estado do Rio de Janeiro,

Thompson AB; Cale WF; Lapp NL – 1991 Serum angiotensin-converting enzyme is elevated in association with underground coal mining - Chest; Oct; 100(4); P 1042-5

[Tinkle S, et al.](#),1996, Beryllium stimulates release of T helper 1 cytokines interleukin-2 and interferon gamma from BAL cells in chronic beryllium disease. Chest. Mar;109(3 Suppl):5S-6S.

[Tinkle SS, et al.](#),1997, Beryllium-stimulated release of tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6, and their soluble receptors in chronic beryllium disease.Am J Respir Crit Care Med. Dec;156(6):1884-91.

[Tinkle SS, et al.](#),1999, Partial IL-10 inhibition of the cell-mediated immune response in chronic beryllium disease. J Immunol. Sep 1;163(5):2747-53.

Tukey, J.W.Comparing Individual Means in the Analysis of Variance Biometrics, 5(2) 1949

Utell, M.J., Samet J.M.; 1990 – Distúrbios respiratórios causados por fatores ambientais, in: Clínicas Médicas da América do Norte, vol. 2

[Vaillant P, et al.](#),1996, The role of cytokines in human lung fibrosis. Monaldi Arch Chest Dis. Apr;51(2):145-52.

Vaillant P, Menard O, Vignaud JM, Martinet N, Martinet Y Monaldi, 1996, Cytokines and cytokine network in silicosis and coal workers' pneumoconiosis. Arch Chest Dis Apr 51:2 145-52.

[Vanhee D, et al.](#),1994, Role of macrophage-derived cytokines in coal workers' pneumoconiosis. Ann N Y Acad Sci. May 28;725:183-92.

Vanhee D, et al.,1995, Cytokines and cytokine network in silicosis and coal workers' pneumoconiosis. Eur Respir J. May;8(5):834-42.

Vanhee D, et al.,1995, Secretion and mRNA expression of TNF alpha and IL-6 in the lungs of pneumoconiosis patients. Am J Respir Crit Care Med. Jul;152(1):298-306.

Vanhée D, Gosset P, Boitelle A, Wallaert B, Tonnel AB 1995. Role of interleukin-10 in the lung response to silica in mice. Eur Respir J May 8:5 834-42.

Vignola A. M., 1998. Updates on cells and cytokines monocytes. J Allergy Clin Immunol, February ,Vol. 101, No. 2.

Vine M. F., 1990. Micronuclei. In: Hulka BS, Wilcosky TC, Griffith J D, eds. Biological markers in epidemiology, Chapter 7. New York: Oxford University Press: 125-46.

Vine, MF - 1990 - Biologic markers of exposure: current status and future research needs, Harzardous Waste Conference.

Wagener, C. - 1997 - Molecular diagnostics, J. Mol. Med., 75: 728-744

Wagner, JC; 1963 Asbestosis in experimental animals, British Journ. of Ind. Medic., 20(1), pgs. 1 - 12,.

Ward P. A., Hunninghake G W. 1998. Lung inflammation and fibrosis. Am J Respir Crit Care Med, April, Vol. 157, No. 4, S123-S129.

Warrell D. A., Harrison B. D. W., Fawcett I. W., et al, 1975. Silicosis among grindstone cutters in the north of Nigeria. Thorax, 30, 389-98.

Wegman D. H., 1992. The potential impact of epidemiology on the prevention of occupational disease. American Journal of Public Health, Vol. 82, No. 7, 944-56.

Whitwell F., Scott J., Grimshaw M.; 1997. Relationship between occupations and asbestos-fibre content of the lungs in patients with pleural mesothelioma, lung cancer, and other diseases. Thorax, Vol. 32, 377-86.

WHO/DIV. OCCUP. S.E. HEALTH. 1998 Hazard Prevention and Control in the Work Environment: Airborne Dust. Geneva,.

Yoss. E.B., SPannhAKE, E. Wmm., FIYNN, J.T. e Cols., 1990. Arachidonic Acid Metabolism in Normal Human Alveolar Macrophages: Stimulus Specificity for Mediator Release and Phospholipid Metabolism, and Phammacologic Modulation In Vitro and In Vivo. American Journal of Respiratory cell and Molecular Biology - Vol. 2.

[Zhang S, et al.,1995, Enhancing effects of the supernatant of pulmonary alveolar macrophages stimulated by BCG on proliferation on pulmonary fibroblasts. Perspect Sep; 105 Suppl 5: 1197 - 203](#)

Zhang Y, Lee TC, Guillemin B, Yu MC, Rom WN,1993 Enhanced IL-1 beta and tumor necrosis factor-alpha release and messenger RNA expression in macrophages from idiopathic pulmonary fibrosis or after asbestos exposure. J Immunol May 1 150:9 4188-96.

Ziskind, M. et al. 1986 Silicosis. Am Rev. Of. Respiratory Disease 113: 643-65

ANEXO I

Tabela I - Distribuição do grupo exposto à sílica por ocupação

Profissão	N	Percentual
Soldador	25	29,5
Jateador	20	23,5
Operadores de máquinas	10	11,8
Pintor	9	10,5
Goivador/chapeador/eletricista	9	10,5
Encanador	6	7,1
Maçariqueiro/serralheiro	6	7,1
Total	85	100

Tabela II - Distribuição do grupo exposto ao asbesto por ocupação

Profissão	N	Percentual
Fiandeira	8	36,4
Operador	5	22,8
Tecelã	2	9,1
Auxiliar de produção	2	9,1
Condutor	2	9,1
Manutenção	2	9,1
Modelador	1	4,4
Total	22	100

Tabela III - Média dos valores de espirometrias encontrados nos grupos estudados

	Não exposto (54)	Expostos (107)	Sílica (85)	Asbesto (22)
CVF	96.981± 10.713	95.682± 18.257	97.506± 15.414	88.636± 25.819
VEF1	92.130± 10.849	88.075± 19.745	89.262± 18.292	83.545± 24.492
VEF1/CVF	77.593± 5.875	73.514± 9.071	72.882± 9.542	75.955± 6.579

Tabela IV - Média de espirometria no grupo exposto de acordo com a profusão radiológica

	Rx normal(55)	Cat.1 (33)	Cat.2 (13)	CAT.3 (6)	CAT 1+2+3
CVF	98.618± 13.854	97.485± 17.265	90.846± 26.904	69.333± 18.392	92.577± 21.689
VEF1	93.389± 14.400	90.576± 18.544	74.538± 22.644	55.833± 22.085	82.558± 22.940
VEF1/CVF	76.000± 6.152	74.091± 7.768	66.231± 13.027	63.333± 14.487	70.885± 10.828

CVF - (Rx normal x Cat 1+2+3) p = 0,08

VEF1 - (Rx normal x Cat 1+2+3) p = 0,004

VEF1/CVF - (Rx normal x Cat 1+2+3) p = 0,003

Tabela V - Distribuição da presença de IL-1 β , IL-6 e TNF α no grupo com Rx normal e com asbestose.

	IL-1 β		Total	IL-6		Total	TNF α		Total
	Não	Sim		Não	Sim		Não	Sim	
Rx normal	12	0	12	11	1	12	9	3	12
Asbestose	10	0	10	8	2	10	9	1	10
Total	22	0	22	19	3	22	18	4	22

IL-1 β ; p = 1

IL-6 p = 0.571 ; OR = 2.75(IC - 0.18 - 94.96)

TNF α p = 0.593; OR = 0.33 (IC - 0.01 - 5.15)

Tabela VI - Distribuição da presença de IL-1 β , IL-6 e TNF α no grupo com Rx normal e com silicose

	IL-1 β		Total	IL-6		Total	TNF α		Total
	Não	Sim		Não	Sim		Não	Sim	
Rx normal	43	0	43	42	1	43	40	3	43
Silicose	41	1	42	37	5	42	36	6	42
Total	84	1	85	79	6	85	76	9	85

IL-1 β p = 0.494

IL-6 p = 0.10; OR = 5.68 (IC - 0.59 - 136.74)

TNF α p = 0.313 ; OR = 2.2 (IC - 0.44 - 12.41)

Tabela VII - Médias, desvio padrão, e valor de p (Kruskall-Wallis) das dosagens de citocinas entre o grupo não exposto, grupo exposto com radiografia normal e grupo exposto com pneumoconiose.

	Grupo não exposto N=54		Grupo exposto Rx normal N=55		Grupo exposto com pneumoconiose N=52		Valor de p
	Média	DP	Média	DP	Média	DP	
IL-1 β	0.0	0.0	0.0	0.0	0.221	1.054	1.121
IL-6	0.439	1.115	0.596	2.220	2.212	7.814	0.098
TNF α	6.780	32.940	11.096	39.667	22.108	64.474	0.116

DP = Desvio padrão

Tabela VIII - Médias, desvio padrão, e valor de p (Kruskall-Wallis) das dosagens de citocinas entre o grupo não exposto (A), grupo exposto com pneumoconiose da categoria 1 (B), grupo exposto com pneumoconiose das categorias 2 e 3 somadas (C) e grupo exposto com radiografia normal (D).

	A N=54		B N=33		C N=19		D N=55		Valor de p
	Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP	
IL-1 β	0.0	0.0	0.033	0.138	0.547	1.714	0.0	0.0	0.022
IL-6	0.439	1.115	0.846	1.937	4.553	12.538	0.596	2.220	0.009
TNF α	6.780	32.940	10.797	58.201	31.332	74.929	11.096	39.667	0.006

DP = Desvio padrão

Teste de Kruskal-Wallis

IL-1 - A x B x C = p = 0.08
 A x C x D = p = 0.003
 A x B x D = p = 0.03
 IL-6 - A x B x C = p = 0.02
 A x C x D = p = 0.003
 A x B x D = p = 0.408
 TNF - A x B x C = p = 0.002
 A x C x D = p = 0.004
 A x B x D = p = 0.235

ANEXO II

Grupo somente exposto a sílica - n=85

Tabela 1 - Grupo expostos a sílica, média de idade de acordo com a categoria radiológica

Radiologia	n	Média
Rx normal	43	42.767±5.507
Categoria 1	26	44.423±5.601
Categoria 2	11	50.364±5.555
Categoria 3	5	45.600±6.768
Total	85	44.4±6.03

p = 0.001870

Tabela 2 - Grupo exposto a sílica, distribuição por categoria de idade

	Rx normal	Cat.1	Cat.2	Cat.3	Cat.1+2+3	Total
30 - 39	08	05	0	01	06	14
40 - 49	33	19	05	02	26	59
50 - 60	02	02	06	02	10	12
Total	43	26	11	05	42	85

$\chi^2=22,60$ p=0,0009

Tabela 3 - Grupo exposto a sílica, distribuição radiológica por sexo

	Masculino	Feminino	Total
Cat.1	25	01	26
Cat.2	11	00	11
Cat.3	05	00	05
Rx Normal	43	00	43
Total	84	01	85

$\chi^2=2.30$ p = 0.51324057

Tabela 4 - Distribuição do tempo de trabalho em anos (tanos) de acordo com a radiologia

Tanos	Rx normal	Pneumoconiose	Total
0 - 400	3	3	6
401 - 800	9	11	20
801 - 1200	15	13	28
> 1200	16	15	31
Total	43	42	85

$\chi^2 = 0.36$ p = 0.94 (3 graus de liberdade)

Tabela 5 - Distribuição do hábito tabágico, considerando ex-fumante como fumante

	Rx normal	Silicose	Total
Não fumante	19	14	33
Fumante	24	28	52

Total	43	42	85
-------	----	----	----

$$x^2=0.65 \quad p = 0.4$$

Tabela 6 - Média de espirometria de acordo com a profusao radiológica

	Rx normal(43)	Cat.1 (26)	Cat.2 (11)	CAT.3 (5)	CAT 1+2+3
CVF	99.837±14.105	97.500±12.242	98.727±20.572	74.800±14.096	95.119±16.475
VEF1	94.571±14.996	90.731±14.301	78.727±22.105	60.200±21.603	83.952±19.867
VEF1/CVF	75.814±6.576	74.346±8.537	62.455±9.245	63.000±16.171	69.881±11.131

CVF - (Rx normal x Cat 1+2+3) p = 0,15

VEF1 - (Rx normal x Cat 1+2+3) p = 0,007

VEF1/CVF - (Rx normal x Cat 1+2+3) p = 0,003

Tabela 7 - Distribuição de subnormais de acordo com as alterações radiológicas

	CVF		VEF1		VEF1/CVF	
	<80	≥ 80	<80	≥80	<70	≥70
Rx normal n = 43	1	42	5	38	7	36
Silicose n = 42	5	37*	14	28**	18	24***
Total n = 85	6	79	19	66	25	60

* $x^2 = 1.69$ p = 0.19 OR = 3.19 IC = 0.53 - 19.32

** $x^2 = 4.58$ p = 0.03 OR = 3.80 IC = 1.09 - 13.99

*** $x^2 = 6.01$ p = 0.01 OR = 3.86 IC = 1.25 - 12.23

Tabela 8 - Presença de sintomas de acordo com a radiologia no grupo exposto a sílica

Radiologia	Sintomas		Total
	Não	Sim	
Alterada	17	25	42
Normal	23	20	43
Total	40	45	85

$x^2 = 1.43$ p = 0.1 OR (Odds ratio) = 0.59 - IC 0.23 < OR < 1.54

ANEXO III

Grupo somente exposto ao asbesto - n=22

Tabela 1 - Grupo expostos a asbesto, média de idade de acordo com a categoria radiológica

Radiologia	n	Média
Rx normal	12	45.000±6.928
Categoria 1	7	47.714±4.536
Categoria 2	2	47.500±7.071
Categoria 3	1	51.000±0.000
Total	22	46.3±6.01

p = 0.693

Tabela 2 - Grupo expostos ao asbesto, distribuição por categoria de idade e padrão radiológico

	Rx normal	Cat.1	Cat.2	Cat.3	Cat. 1+2+3	Total
30 - 39	03	0	0	0	0	03
40 - 49	06	05	01	0	06	12
50 - 60	03	02	01	01	04	07
Total	12	07	02	01	10	22

$\chi^2=5,33$ p= 0.50

Tabela 3 - Grupo exposto ao asbesto, distribuição radiológica por sexo

	Masculino	Feminino	Total
Cat.1	03	04	07
Cat.2	01	01	02
Cat.3	00	01	01
Rx Normal	07	05	12
Total	11	11	22

$\chi^2=1.48$ p= 0.6877

Tabela 4 - Distribuição do tempo de trabalho em anos (tanos) de acordo com a radiologia

Tanos	Rx normal	Asbestose	Total
0 - 400	3	2	5
401 - 800	1	1	2
801 - 1200	2	2	4
> 1200	6	5	11
Total	12	10	22

$\chi^2 = 0.11$ p = 0.99 (3 graus de liberdade)

Tabela 5 - Distribuição do hábito tabágico, considerando ex-fumante como fumante

	Rx normal	Asbestose	Total
Não fumante	9	6	15
Fumante	3	4	7
Total	12	10	22

$$x^2=0.09 \quad p = 0.7$$

Tabela 6 - Média de espirometria de acordo com a profusão radiológica

	Rx normal(12)	Cat.1 (7)	Cat.2 (2)	CAT.3 (1)	CAT 1+2+3
CVF	94.250± 12.491	97.429± 31.069	47.500± 3.536	42.000± 0.000	81.900± 35.670
VEF1	89.250± 11.702	90.000± 31.326	51.500± 3.536	34.000± 0.000	76.700± 33.718
VEF1/CVF	76.667± 4.479	73.143± 4.100	87.000± 12.728	65.000± 0.000	75.100± 8.660

CVF - (Rx normal x Cat 1+2+3) p = 0,27

VEF1 - (Rx normal x Cat 1+2+3) p = 0,24

VEF1/CVF - (Rx normal x Cat 1+2+3) p = 0,59

Tabela 7 - Distribuição de subnormais no grupo exposto de acordo com as alterações radiológicas

	CVF		VEF1		VEF1/CVF	
	<80	≥ 80	<80	≥80	<70	≥70
Rx normal n = 12	1	11	2	10	0	12
Asbestose n = 10	5	5*	5	5**	2	8***
Total n = 22	6	16	7	15	2	20

* $x^2 = 2.90$ p = 0.08 OR = 11.00 IC = 0.78 - 33.4

** $x^2 = 1.47$ p = 0.22 OR = 5.00 IC = 0.51 - 59.30

*** $x^2 = 0.77$ p = 0.37 OR = não calculado

Tabela 8 - Presença de sintomas de acordo com a radiologia no grupo exposto ao asbesto

Radiologia	Sintomas		Total
	Não	Sim	
Alterada	2	8	10
Normal	7	5	12
Total	9	13	22

$x^2 = 1.92$ p = 0.16 OR (Odds ratio) = 0.18 - CI 0.02 < OR < 1.67

ANEXO IV

RESULTADOS DOS SINTOMAS

Tabela I - Frequência de sintomas entre não expostos e pacientes expostos

	Controle	Exposto	Sílica	Asbesto	Total
Sim	15	58	45	13	73
Não	39	49	40	9	88
Total	54	107*	85**	22***	161

- (Controle x expostos) * $\chi^2=10.11$ $p < 0.001$
- OR (Odds ratio) = 3.08 (IC 1.43<OR<6.69)
- (Sílica x controle) ** $\chi^2=8.52$ $p < 0.001$
- OR (Odds ratio) = 2.92 (IC 1.33<OR< 6.51)
- (Asbesto x controle) *** $\chi^2=6.59$ $p < 0.05$
- OR(Odds ratio) = 3.76 (IC 1.19<OR<12.14)

Tabela II - Presença de sintomas de acordo com a radiologia no grupo de pacientes expostos

Radiologia	Sintomas		Total
	Não	Sim	
Alterada	19	33	52
Normal	30	25	55
Total	49	58	107

$\chi^2= 3.49$ $p=0.06$ OR (Odds ratio) = 2.08 - IC 0.90 < OR < 4.88

ANEXO V

TERMO DE CONSENTIMENTO

Projeto: AVALIAÇÃO RESPIRATÓRIA EM TRABALHADORES EXPOSTOS À POEIRA MINERAIS - BUSCA DE MARCADORES INFLAMATÓRIOS - IL1, IL6, TNF.

Declaro que estou informado (a) de que vou participar de uma pesquisa sobre a saúde respiratória dos trabalhadores expostos à poeiras minerais no Centro de Estudos e Saúde do Trabalhador e Ecologia Humana da FIOCRUZ.

Tenho pleno conhecimento de que irei responder a um questionário médico, em seguida serei submetido a um exame clínico feito por médico e realizarei testes espirográficos. Este exame envolve a realização de esforço ins e expiratórios em um aparelho apropriado.

Tenho conhecimento de que me submeterei a exames sanguíneos, com a retirada de 10 ml de sangue para exames laboratoriais.

Serei também radiografado no tórax e, caso seja selecionado, poderei fazer 1 ou 2 exames de escarro. Caso tenha expectoração irei depositar o escarro matinal em um tubo apropriado. Se for selecionado para o escarro induzido, fornecerei o escarro após uma sessão de nebulização com solução fisiológica.

Estou de pleno acordo com a investigação e concordo em ter os dados sobre a minha saúde relatados na pesquisa, sem contudo aparecer a identificação do meu nome em relatórios.

ASSINATURA

ANEXO VI

QUESTIONÁRIO PADRONIZADO SOBRE SINTOMAS RESPIRATÓRIOS

Nome Completo:

Endereço (rua, n°, complementos, bairro, município)

Telefone para contato:

Instituição/n° de série:

Sexo (1= masculino; 2= feminino)

Data do Nascimento

Raça (1=branca; 2=negra; 3=amarela; 4=outras)

Estado Civil (1=solteiro; 2=casado ou amasiado; 3=viúvo; 4=separado)

Ocupação Atual

Empregador Atual

Firma

onde

presta

serviços

atualmente

Código

do

Entrevistador

Data da Entrevista

Sintomas Gerais

Q1. O Sr. Vem engordando, emagrecendo ou vem mantendo o seu peso?

(1=engordando; 2=emagrecendo; 3=mantendo o peso)

Em caso de emagrecendo a Q1:

Q1a. Há quanto tempo o Sr. vem emagrecendo ?

(anotar a resposta em meses)

Q1b. Quantos quilos o Sr. acha que perdeu neste período ?

Q2. O Sr. vem tendo febre ?

Em caso de SIM a Q2:

Q2a. Há quanto tempo o Sr. vem tendo essa febre ?

(anotar a resposta em meses)

Q3. Tem lhe acontecido de acordar no meio da noite com a roupa da cama ou

com a roupa do corpo molhada de suor ?

Em caso de SIM a Q3:

Q3a. Há quanto tempo isso vem lhe acontecendo ?

(anotar a resposta em meses)

Tosse

Q4. O Sr. costuma ter tosse pela manhã, depois de se levantar ?

Q5. O Sr. costuma ter tosse durante o resto do dia ou à noite ?

Em caso de SIM a Q4 e/ou Q5 :

Q6a. Há quanto tempo o Sr, vem tendo essa tosse ?

(resposta em anos)

(resposta em meses)

Q6b. De 1 ano para cá, o Sr. chegou a ter tosse na maioria dos dias,

durante 3 meses seguidos ?

Em caso de SIM a Q6b :

Q6c. Há quantos anos o Sr. vem tendo tosse dessa maneira- na maioria

dos dias, durante 3 meses seguidos ?

Expectoração

Q7. O Sr. costuma ter expectoração pela manhã depois de se levantar ?

Q8. O Sr. costuma ter expectoração durante o resto do dia ou à noite ?

Em caso de SIM a Q7 e/ou a Q8

Q9a. Há quanto tempo o Sr. vem tendo essa expectoração ?

(resposta em anos)

(resposta em meses)

Q9b. De 1 ano para cá, o Sr. chegou a ter expectoração na maioria dos

dias durante 3 meses seguidos ?

Em caso de SIM a Q9b :

Q9c. Há quantos anos o Sr. vem tendo expectoração dessa maneira,

na maioria dos dias, durante 3 meses seguidos ?

Episódios Arrastados de Expectoração

Q10. De 1 ano para cá o Sr. teve algum período de (aumento da) expectoração

que durasse mais 3 semanas ?
Em caso de SIM a Q10 :

Q10 a. De 1 ano para cá, quantos desses períodos o Sr. teve ?

Escarros Sangüíneos

Q11. O Sr. tem escarrado sangue ?

Em caso de SIM a Q11 :

Q11a. A primeira vez que isso lhe aconteceu foi há quanto tempo ?
(resposta em anos)

(resposta em meses)

Dor Torácica

Q12. O Sr. tem sentido dor no peito ou nas costas ao respirar fundo ?

Em caso de SIM a Q12 :

Q12a. Há quanto tempo o Sr. vem sentindo isso ?
(resposta em anos)

(resposta em meses)

Chiado no Peito

Q13. De 1 ano para cá, o Sr. tem tido chiado no peito

13.1 ao se resfriar ?

13.2 as vezes, mesmos sem estar resfriado ?

13.3 na maioria dos dias ou das noites ?

Em caso de SIM a qualquer item de Q13 :

Q13a. O Sr. costuma se sentir pior dos chiados em alguns dias ou

em algum período da semana em especial ?
Em caso de SIM a Q13a,

Q13a1. Em que dia ou período ?

(1= não; 2 = sim)

	2 ^a	3 ^a	4 ^a	5 ^a	6 ^a	sab
dom	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Q13b. Os seus chiados costumam desaparecer por completo, em algum dia ou

em algum período da semana em especial ?

Em caso de SIM a Q13b

Q13b1. Em que dia ou período ?

(1= não; 2 = sim)

	2 ^a	3 ^a	4 ^a	5 ^a	6 ^a	sab
dom	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

ATENÇÃO: Em caso de SIM a qualquer item de Q13 e/ou Q14, fazer as perguntas Q15a e Q15b

Q15a. A primeira vez em que o Sr. teve chiados no peito foi há quanto tempo ?
(resposta em anos)

(resposta em meses)

Q15b. A última vez em que o Sr. teve chiados no peito foi há quanto tempo?
(resposta em anos)

(resposta em meses)

Crises de Chiado no Peito

Q16. Alguma vez o Sr. teve uma crise de abafamento ou falta de ar, acompanhada de

chiados no peito ?

Em caso de SIM a Q16 :

Q16a. Isso já lhe aconteceu em repouso ?

Q16b. Isso já lhe aconteceu trabalhando ?

Q16c. Há quanto tempo o Sr. teve a primeira dessas crises ?
(resposta em anos)

(resposta em meses)

Q16d. Há quanto tempo o Sr. teve a última dessas crises?
(resposta em anos)

(resposta em meses)

No caso de a última crise ter sido HÁ MAIS DE 1 ANO, pule para Q16g; caso contrário, aplique Q16e e Q16f.

Q16e. De 1 ano para cá, quantas dessas crises o Sr. teve ?

Q16f. Das crises que o Sr. teve de 1 ano para cá, em quantas

(nessa crise) o Sr. precisou ser atendido de emergência ?

PULE PARA Q17

Q16g. De 1 ano para cá, o Sr. fez algum tratamento para evitar essas crises?

Falta de Ar

Q17. Para andar a pé, o Sr. tem dificuldade causada por problemas nos ossos,

nos músculos ou nas juntas ?

Em caso de NÃO a Q17 :

Q17a. (Não estando em crises de chiados) o Sr. sente falta de ar ao andar depressa em

terreno plano ou ao subir uma ladeira pouco inclinada?

Em caso de SIM a Q17a.:

Q17b. (Não estando em crises de chiados) o Sr. sente falta de ar ao andar com pessoas

de sua idade, em passo normal, em terreno plano ?

Q17c. (Não estando em crises de chiados) o Sr. é obrigado a parar para tomar fôlego

quando anda no seu próprio passo, em terreno plano ?

Q17d. (Não estando em crises de chiados) o Sr. sente falta de ar ao tomar banho ou ao

vestir-se ?

Doenças Torácicas Pgressas

Q18. Alguma vez o Sr. sofreu um traumatismo no tórax ?

Q19. Alguma vez o Sr. foi operado de tórax ?

Q20. Alguma vez o médico lhe disse que o Sr. tinha:

20.1 Pressão Alta ?

20.2 Problemas no coração ?

20.3 Bronquite ?

20.4 Bronquite crônica ou bronquite causada pelo cigarro ?

20.5 Bronquite alérgica ou bronquite asmática ou asma ?

Q21. Alguma vez o médico lhe disse que o Sr. estava com :

21.1 Enfisema nos pulmões ?

21.2 Pneumonia ou broncopneumonia ?

21.3 Derrame pleural ou água na pleura ?

21.4 Tuberculose pulmonar ?

Em caso de NÃO a Q21.4 :

21.4a. Alguma vez o médico lhe disse que o Sr. estava com mancha ou sombra

nos pulmões ou que o Sr. estava fraco dos pulmões ?

Q22. . O Sr. já teve algum outro problema nos brônquios ou nos pulmões ?

Hábito de Fumar Cigarros

Q23. Alguma vez na vida o Sr. já fumou cigarros ?

Em caso de SIM a Q23 :

Q23a. Ao longo de toda sua vida, o Sr. terá fumado, ao todo mais de 20 maços de

cigarros?

Em caso de SIM a Q23a

Q23b. Nos últimos 12 meses, o Sr. fumou pelo menos 1 cigarro por dia, todos os dias?

Q23c. Com que idade o Sr. começou a fumar cigarros todos os dias ?

Q23d. Atualmente, quantos cigarros em média o Sr. está fumando por dia ?

Q23e. Levando em conta todo o período em que o Sr. fumou, quantos cigarros,

em média o Sr. acha que fumou por dia ?

Q23f. O Sr. traga (tragava) a fumaça do cigarro ?

ATENÇÃO: Em caso de NÃO a Q23b:

Q23g. Nos últimos 12 meses, o Sr. fumou algum cigarro ?

Em caso de NÃO a Q23g

Q23h. Com que idade o Sr. parou definitivamente de fumar cigarros ?

Q23i. Total = maços / ano

 / anos

(No. cigarros x No. anos / 20)

(cálculo: ex-fumante: $Q23e \times Q23h - Q23c \div 20$)
fumante: $Q23e \times \text{idade} - Q23c \div 20$)

Exposições Ocupacionais

Q24. No seu emprego atual - ou em algum emprego anterior – o Sr. trabalha –

ou trabalhou exposto a substâncias tais como poeiras, fumaças gases ou vapores irritantes ?

Em caso de afirmativo, fale-me desses empregos ou das principais atividades:
Formular as questões Q24 (n) a – Q24 (n) h para cada emprego ou atividade em que tenha havido exposição a poeira (que não a de casa ou das ruas), fumaça, gás, ou vapor irritante, anotando as respostas no Quadro 1.

Q24(n)a. O que o Sr. faz (fazia) nesse emprego ou atividade ? *Resposta coluna A*

Q24(n)b. Qual é (era) a substância a que o Sr. está (estava) exposto ? *Resposta coluna B*

Q24(n)c. Nesse emprego ou atividade contando com as horas extras e com os serões, quantas horas semanais, em média, o Sr. trabalha (ou trabalhava) ?
Resposta coluna C

Q24(n)d. Há quanto tempo (durante quanto tempo) o Sr. trabalha (trabalhou) nesse emprego ou nessa atividade ? *Resposta coluna D*

Q24(n)e. Nesse emprego ou atividade, o Sr. trabalha (trabalhou) a maior parte do tempo em um ambiente fechado, em um ambiente aberto ou tempo igual nos dois ambientes?
(1= aberto; 2= fechado; 3= igual) *Resposta coluna E*

Em caso de ambiente fechado (=2) perguntar Q24(n)f.

Q24(n)f. . Nesse emprego ou atividade, durante as suas horas de trabalho em ambiente fechado, funciona (funcionava) um sistema de exaustão?
(1= não; 2=sim; 3= as vezes) *Resposta coluna F*

Q24(n) g. Nesse emprego ou atividade, durante o seu trabalho, o Sr. usa (usava) equipamento de proteção ?
(1= não; 2=sim; 3= as vezes)

Resposta coluna G

Q24(n)h. Nesse emprego ou atividade, durante o seu trabalho, a quantidade de substâncias no ar que lhe cerca (cercava) é (era) pequena, média ou grande ?
(1=pequena; 2=média; 3=grande)

Resposta coluna H

CÓDIGO	A	B	C	D	E	
24.	OCUPAÇÃO TAREFA	SUBSTÂNCIAS	HORAS POR SEMANA	TEMPO DE TRABALHO EM MESES	AMBIENTE	Ex
24.1			<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	
24.2			<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	
24.3			<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	
24.4			<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	
24.5			<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	
24.6			<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	
24.7			<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	
24.8			<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	
24.9			<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	
24.10			<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	
24.11			<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	
24.12			<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	
24.13			<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	

Q24i. Há quanto tempo o Sr. está afastado da exposição à essas substâncias?
(resposta em anos)

(resposta em meses)

Q25. Considerando todas as empresas em que o Sr. já trabalhou como _____

inclusive a empresa atual, o Sr. diria que: no ar que lhe cerca enquanto o Sr. trabalha a quantidade de _____ costuma ser, pequena, média ou grande ?

(1 = pequena; 2 = média; 3 = grande)

HISTÓRIA FAMILIAR

Q26. Alguma vez um médico disse que seu pai ou sua mãe tinha ?

	PAI	MÃE
26.1. Bronquite ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26.2. Bronquite Crônica ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26.3. Bronquite alérgica ou asma ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26.4. Enfisema Pulmonar ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26.5. Câncer de Pulmão ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

26.6 Alguma outra doença dos brônquios
ou dos pulmões?

(1= não ; 2= sim ; 3= não sabe)

ANEXO VII
GRÁFICO I

Distribuição das dosagens de IL-6 em toda
a população avaliada

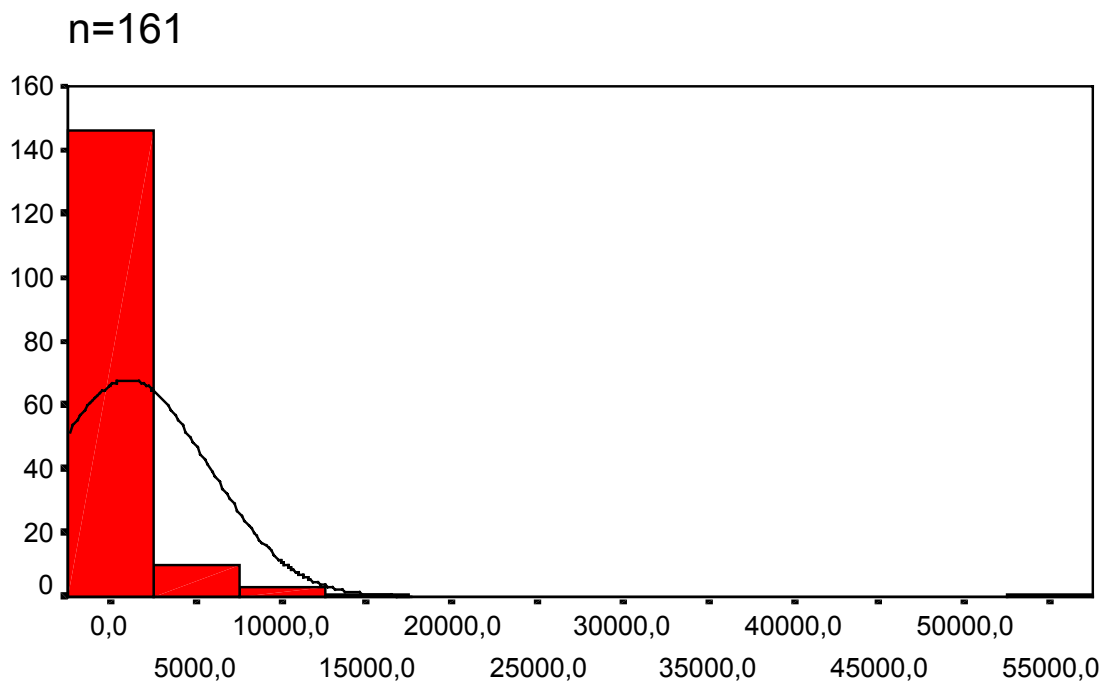


GRAFICO II

Distribuição das dosagens de IL-1 em toda a população avaliada

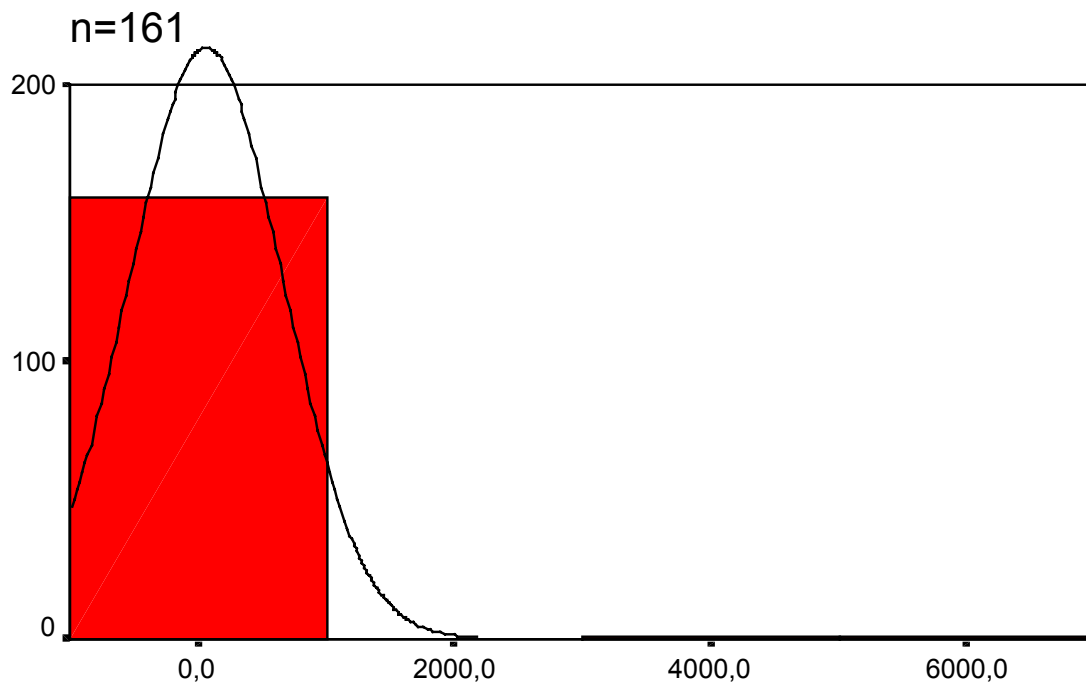


GRAFICO III

Distribuição das dosagens de TNF em toda a população avaliada

n=161

