

# BIOMARCADORES INFLAMATÓRIOS NA SILICOSE PULMONAR

Mateus Ramos Amorim<sup>1</sup>  
Nayara Felicidade Tomaz Braz<sup>2,3</sup>  
Ana Paula Scalia Carneiro<sup>4</sup>  
Kátia Cristina Costa Silva<sup>3</sup>  
Antonio Lúcio Teixeira<sup>5</sup>  
Vanessa Amaral Mendonça<sup>2,3</sup>

AMORIM, M. R.; BRAZ, N. F. T.; CARNEIRO, A. P. S.; SILVA, K. C. C.; TEIXEIRA, A. L.; MENDONÇA, V. A. Biomarcadores inflamatórios na silicose pulmonar. *Arq. Ciênc. Saúde UNIPAR*, Umuarama, v. 16, n. 2, p. 93-98, maio/ago. 2012.

**RESUMO:** A silicose representa um importante problema de saúde pública em todo o mundo, sobretudo nos países em desenvolvimento, sendo a principal causa de invalidez entre as doenças respiratórias ocupacionais. É uma pneumoconiose fibrótica, irreversível e potencialmente fatal, causada pela inalação de poeira contendo sílica cristalina. O diagnóstico é estabelecido através da história clínica e ocupacional de exposição à sílica, na presença de alterações radiológicas. Estudos experimentais e clínicos sugerem que a inalação da poeira da sílica está associada a um processo inflamatório pulmonar e sistêmico, mesmo em indivíduos que não desenvolveram silicose. Até o momento não existem exames laboratoriais específicos para o diagnóstico da doença, de modo que o conhecimento de marcadores biológicos associados à imunopatologia da silicose pode ser importante na detecção precoce da instalação e desenvolvimento da doença. O presente artigo traz uma revisão de estudos que investigaram os possíveis biomarcadores inflamatórios da doença no sangue e no lavado bronco-alveolar de humanos e de modelos experimentais.

**PALAVRAS-CHAVE:** Silicose; Sistema imunológico; Citocinas e Quimiocinas.

## INFLAMMATORY BIOMARKERS IN PULMONARY SILICOSIS

**ABSTRACT:** Silicosis is an important public health problem worldwide, especially in developing countries and is the leading cause of disability among occupational respiratory diseases. It is a fibrotic disease irreversible and potentially fatal caused by inhaling dust containing crystalline silica, the most frequent type of pneumoconiosis. Diagnosis is established by clinical and occupational history of exposure to silica, in the presence of radiological changes. Experimental and clinical studies suggest that inhalation of silica dust is associated with pulmonary and systemic inflammation even in patients who did not develop silicosis. There are no specific tests for the routine laboratory diagnosis of the disease and the study of biological markers associated with the immunopathology of silicosis is important to understanding the establishment and development of silicosis. This article presents a review of studies investigating the possible inflammatory biomarkers of disease in blood and bronchoalveolar lavage from humans and experimental models.

**KEYWORDS:** Silicosis; Immune system; Cytokines and Chemokines.

### Introdução

A silicose é uma doença pulmonar fibrótica causada pela inalação da poeira de sílica cristalina que pode levar a morte. Evidências clínicas e experimentais mostram alterações inflamatórias significativas no pulmão e no sangue de pacientes e de animais expostos à poeira da sílica. O estudo dos biomarcadores inflamatórios envolvidos na fisiopatologia da silicose é considerado um componente importante no diagnóstico e tratamento desta doença. O objetivo da presente revisão é apresentar estudos da literatura que avaliaram o perfil inflamatório de humanos e de modelos animais com silicose (SILICOSIS AND SILICATE DISEASE COMMITTEE, 1988; GIUSEPPE et al., 2009).

### Desenvolvimento

#### Conceito e etiologia

O dióxido de silício, composto natural mais encontrado na crosta terrestre, constitui a sílica (SiO<sub>2</sub>), substância responsável pela etiologia da pneumoconiose denominada silicose. Trata-se de uma doença pulmonar ocupacional causada

da pela inalação da poeira da sílica cristalina, potencialmente progressiva, irreversível e que pode levar à incapacidade (SILICOSIS AND SILICATE DISEASE COMMITTEE, 1988). A sílica possui ainda potencial carcinogênico humano reconhecido desde o início da década de 90 (RAYMOND; WINTERMEYER, 2006).

#### Epidemiologia

Nos países em desenvolvimento, a maioria das doenças ocupacionais respiratórias é constituída pelas pneumoconioses, sendo a silicose a mais comum delas. A inalação da poeira de sílica ocorre em tarefas como as de corte, perfuração, trituração ou escavação de pedra, pedreiras e minas (SILICOSIS AND SILICATE DISEASE COMMITTEE, 1988; RAYMOND; WINTERMEYER, 2006). Estima-se que, anualmente, milhares de trabalhadores expostos à poeira de sílica em todo o mundo morrem de silicose e desde o fim da década de 90 a Organização Mundial da Saúde (OMS) em conjunto com a Organização Internacional do Trabalho (OIT), iniciaram o programa mundial de eliminação da silicose (FEDOTOV, 1997).

De acordo com o Ministério da Saúde do Brasil,

<sup>1</sup>Departamento de Fisiologia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP- SP - Brasil.

<sup>2</sup>Programa Multicêntrico de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas – Sociedade Brasileira de Fisiologia - SP - Brasil.

<sup>3</sup>Laboratório de Inflamação e Metabolismo - UFVJM - MG - Brasil.

<sup>4</sup>Médica do Centro de Referência Estadual em Saúde do Trabalhador, Hospital das Clínicas - UFMG – MG - Brasil.

<sup>5</sup>Laboratório de Imunofarmacologia - ICB - UFMG - MG - Brasil.

Endereço para correspondência: Telefone: 38- 35321239 Endereço: Rodovia MGT 367 - Km 583, nº 5000, Campus JK, Diamantina, MG. Suporte financeiro/ Financial funding: Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG). Email: vaafisio@hotmail.com

o número aproximado de trabalhadores potencialmente expostos a poeiras contendo sílica no país foi de aproximadamente seis milhões de pessoas em 2007, considerando apenas o mercado formal de trabalho (ALGRANTI et al., 2007). No entanto, dados sobre a epidemiologia da silicose no país permanecem escassos e o último trabalho que investigou a prevalência das doenças ocupacionais respiratórias no Brasil, foi feito há três décadas (MENDES, 1979). A maior parte dos casos diagnosticados é proveniente do estado de Minas Gerais, conhecido pelos seus ricos depósitos de minério, e as atividades de mineração que começaram no século XVII e ainda têm grande importância para a economia da região. Estudos recentes mostraram a preocupante ocorrência de silicose entre lapidários e garimpeiros, com registro de formas graves da doença acometendo indivíduos jovens com forte impacto sobre a função pulmonar (CHIAVEGATTO, 2010).

## Diagnóstico

A inalação da poeira de sílica faz com que o pulmão reaja através de resposta imune, com proliferação de fibroblastos e deposição excessiva de colágeno. Em última instância, há o desenvolvimento de nódulos fibróticos e cicatrizes ao redor das partículas de sílica, resultando em fibrose intersticial nodular (SILICOSIS AND SILICATE DISEASE COMMITTEE, 1988; RAYMOND; WINTERMEYER, 2006).

A silicose é diagnosticada através da integração da história de exposição à sílica, das características das imagens radiológicas e da história clínica. A biópsia pulmonar raramente é necessária (SILICOSIS AND SILICATE DISEASE COMMITTEE, 1988; ALGRANTI et al., 2007). O desenvolvimento de novos métodos que auxiliem no diagnóstico precoce da doença justifica-se pelo alto número de trabalhadores expostos à sílica em países como os emergentes.

## Biomarcadores da inflamação

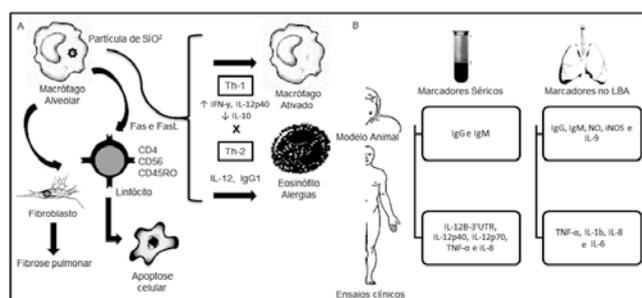
A inflamação pulmonar causada pela sílica cristalina inalada é caracterizada por um infiltrado celular e acúmulo de quimiocinas e citocinas avaliados no lavado bronco-alveolar (LBA) e no plasma sanguíneo (SUN et al., 2010; SATO et al., 2008).

A inflamação induzida pela sílica é um processo complexo no qual a interação de partículas de sílica com as células do pulmão é seguida pela liberação de mediadores inflamatórios (SUN et al., 2010; GIUSEPPE et al., 2009). A doença inicialmente se desenvolve com o recrutamento de células inflamatórias (macrófagos, neutrófilos, linfócitos) no pulmão, controladas por citocinas múltiplas como fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ) e interleucina (IL)-6 (TRIPATHI et al., 2010).

Alguns estudos documentaram que citocinas como fator de crescimento tumoral (TGF)- $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8, IL-10 são moléculas que participam do processo inflamatório na silicose pulmonar (CASTRO, 2000; TIWARI, 2005) e as concentrações séricas das quimiocinas proteína inflamatória de macrófagos-1 alfa (MIP-1 $\alpha$ ), proteína inflamatória de macrófagos-1 beta (MIP-1 $\beta$ ), proteína inflamatória de macrófagos-2 (MIP-2), quimiocinas CXC (CXCL-1,

CXCL-2, CXCL-3, CXCL-5, CXCL-6) e CCL-8 também devem ser investigadas nessa condição (CHARO; RANSOHOFF, 2006; TRIPATHI et al., 2010). Entretanto, tais evidências apresentam restritas contribuições para caracterizar a resposta inflamatória sistêmica em geral, e não são utilizadas na rotina da prática clínica.

Uma das características da silicose é a disfunção imune sistêmica e pulmonar caracterizada em parte pela elevação das imunoglobulinas presentes no plasma e no LBA (HUANG et al., 2001). Para ilustrar os autores do presente estudo propõem a figura 1.



**Figura 1:** Esquema da imunopatologia da silicose pulmonar (A) com representação dos marcadores inflamatórios séricos e do LBA de seres humanos e de modelos experimentais (B).

Como é bem conhecido, os macrófagos alveolares têm um papel central na evolução da silicose (FANNING, 2004). Os linfócitos CD4<sup>+</sup> atuam em dois tipos de respostas imunes em duas subpopulações efetoras conhecidas como Th-1 ou Th-2. Dessa forma, o perfil de citocinas produzidas pelos macrófagos tem uma função principal na determinação do tipo e manutenção da resposta imune dos tipos Th-1 ou Th-2.

A resposta Th-1 domina a ativação de macrófagos, formação de granulomas e hipersensibilidade tardia, e atua como uma resposta primária essencial para patógenos intracelulares infecciosos. Ela é induzida por interferon-gama (IFN- $\gamma$ ), IL-12, e IL-18 e é suprimida por IL-4 e IL-6 (DIEHL et al., 2000). As células da resposta Th-1 produzem principalmente as citocinas IL-2, IL-3, fator estimulante de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF), TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$ . A resposta Th-2 é abundante nas alergias e infecções. As células Th-2 promovem respostas aos anticorpos imunoglobulinas (IgE) e IgG1, são induzidas pela IL-4 e IL-6, suprimidas por IFN- $\gamma$ , e produzem IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13. As citocinas IFN- $\gamma$  e IL-4 podem servir como marcadores, respectivamente, para as respostas Th-1 e Th-2.

Estudos mostraram resultados contraditórios em relação às respostas imunes Th-1 e Th-2 envolvidas na fibrose pulmonar induzida por partículas de sílica (DOBREVA et al. 2010). Por exemplo, Huaux et al. (1999) investigaram a expressão de proteínas do RNA mensageiro de IL-12 (p70) e de suas subunidades (p40 e p35) em homogenatos de pulmão, no LBA e culturas de células do LBA em camundongos com alveolite fibrosante induzidas por partículas inorgânicas. Os resultados deste estudo mostraram que a alveolite fibrosante induzida por sílica é acompanhada por um padrão de resposta imune Th-2 caracterizada por uma superprodução prolongada da subunidade p40 da IL-12 e IgG1 no pulmão. Em contraste, Garn et al. (2000) avaliaram a ativação das células T pela análise da expressão de citocinas nos linfonodos

torácicos de ratos após exposição à sílica. Esses autores mostraram uma mudança na resposta do tipo Th-1 com aumento da expressão gênica de IFN- $\gamma$  e IL-12p40 e diminuição da expressão do gene para a IL-10.

A citocina IL-12, uma citocina heterodimérica produzida por macrófagos, monócitos e células dendríticas (células apresentadoras de antígenos), é um dos principais atuantes no aumento da produção de IFN- $\gamma$  nos linfócitos do pulmão e dos linfonodos torácicos na silicose (SCHOE-NHAULT et al., 1992; IWATSUBO et al., 1998). Esta citocina tem a capacidade de induzir a secreção de IFN- $\gamma$  pelas células T e células *natural killer* (NK), e gerar respostas normais do tipo Th-1. Por outro lado também foi observado que o eixo de produção de IL-12 induzindo a produção de IFN- $\gamma$  não foi essencial para a manifestação de silicose em camundongos expostos à sílica (DAVIS et al., 2006). Um estudo realizado por Huaux et al. (2002) demonstrou que IL-12p40 tem uma produção aumentada durante o estabelecimento do processo de fibrose experimental. Sendo que este marcador, consiste em uma subunidade comum de duas citocinas heterodiméricas, IL-12p70 (p40/p35) e IL-23 (p40/19).

A associação positiva entre a quantidade de TNF- $\alpha$  e IL-12p70 e IL-23 em sujeitos expostos a sílica mostrou a ativação da resposta imune Th-1 após a exposição a sílica, mas não esteve associada com o desenvolvimento da silicose. Também foi observado que a resposta imune do tipo Th-2 pode desempenhar um papel central no desenvolvimento da silicose. O equilíbrio entre citocinas contendo IL-12p40, que regem a resposta imune Th-1/Th-2, também pode contribuir para a progressão da doença (SLAVOV et al., 2010).

Outros mecanismos também parecem estar envolvidos na imunopatologia da silicose, dentre eles está a apoptose das células do epitélio alveolar induzida por partículas de sílica. Neste contexto, o receptor Fas é uma proteína que desempenha um papel fundamental no mecanismo de controle de morte celular. De fato, estudos pioneiros elucidaram claramente a contribuição da apoptose durante a silicose, mostrando que camundongos deficientes para Fas ligante (FasL) foram resistentes ao desenvolvimento da silicose e o tratamento com o anticorpo anti-FasL impediu completamente a extensão da fibrose pulmonar induzida por sílica nesses animais (BORGES et al., 2001). Em seres humanos, as concentrações séricas de FasL foram significativamente maiores em indivíduos silicóticos quando comparados a indivíduos saudáveis. A expressão reduzida de genes inibitórios para apoptose mediada pelo Fas e a expressão de mRNA de Fas solúvel em células mononucleares do sangue periférico de pacientes com silicose foi demonstrada (TOMOKUNI et al., 1999) indicando o envolvimento de sinais apoptóticos nessas células. Da mesma forma, Hamzaoui et al. (2003) com o objetivo de compreender o papel da apoptose através da interação do Fas / FasL na patogênese da doença, avaliaram pacientes com silicose e encontram maior expressão de Fas e FasL nos pacientes quando comparados aos controles saudáveis. Em pacientes com silicose, FasL foi altamente expresso nos linfócitos CD4, CD56 e CD45RO nas células do LBA (CASTRANOVA et al., 2002).

Outro estudo relatou que a silicose experimental foi associada com elevadas concentrações de IgG e IgM no sangue e no LBA em relação ao grupo controle. Além disso, os linfonodos pulmonares foram os locais onde houve maior

aumento de IgG e produção de IgM na silicose experimental, com os pulmões contribuindo em menor grau (HUANG et al., 2001).

Tanto em seres humanos quanto em animais com silicose, existe o acúmulo de linfócitos próximo ao tecido pulmonar, como no caso do LBA. É importante ressaltar que foi observado, no LBA de pacientes com silicose, um aumento nas subpopulações de linfócitos T imaturos (CD4 e CD8) e um aumento na produção local de imunoglobulinas acompanhando a gravidade da doença (FERREIRA et al., 2000).

Por outro lado, a IL-9 é capaz de reduzir o processo pulmonar fibrótico induzido pelas partículas cristalinas de sílica em camundongos. Esta redução do processo de fibrose está associado com uma redução da resposta imune do tipo 2 induzida pela sílica e pela expansão dos linfócitos B no parênquima pulmonar (ARRAS et al., 2001).

O IFN- $\gamma$  pode ser um sinal importante de condução da diferenciação de linfócitos e ativação de macrófagos para a silicose (DAVIS; PFEIFFER; HEMENWAY, 2000). Embora se tenha observado que, o eixo de IL-12 dirigindo a produção de IFN- $\gamma$  não foi essencial para a manifestação plena de silicose em camundongos expostos à sílica (SUN et al., 2010).

Os macrófagos alveolares são a principal fonte do óxido nítrico (NO) produzido pelas células do LBA durante a resposta inflamatória pulmonar aguda de ratos expostos à sílica (HUFFMAN et al., 2003). A enzima óxido nítrico sintase induzível (iNOS), derivada de NO pode estar envolvida na doença pulmonar provocada pela sílica e foi sugerido que os derivados da iNOS contribuem para a patogênese da doença em ratos (DAVIS; PFEIFFER; HEMENWAY, 2000). A geração de oxidantes e NO, em particular, foi associada ao desenvolvimento de dano pulmonar, inflamação, formação de granulomas e fibrose (ZEIDLER et al., 2004).

Pacientes com silicose apresentaram redução significativa dos linfócitos totais comparados aos controles. No LBA as concentrações das citocinas TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-8 e IL-6 foram significativamente maiores do que nos controles. Em pacientes com silicose, o percentual de macrófagos encontrava-se positivamente correlacionados com as concentrações de IL-1  $\beta$  (HAMZAOUI et al., 2003).

Várias citocinas ativadas pela inalação da sílica cristalina mediam o processo inflamatório que causa dano ou fibrose ao tecido pulmonar, como ocorre na silicose. Além da fibrose pulmonar decorrente da proliferação de fibroblastos e deposição excessiva de colágeno, outra alteração presente na silicose é a disfunção imune sistêmica (DOBREVA et al., 2010).

Isso pode ser visto em um estudo (SLAVOV et al., 2010) que pesquisou o papel do polimorfismo do IL-12B-3'UTR na susceptibilidade e gravidade de silicose e sua influência sobre o nível sérico de IL-12p40 e IL-12p70. As concentrações séricas de IL-12p40 foram elevadas em um grupo de 62 pacientes com silicose em contraste com a IL-12p70. Em pacientes com silicose grave foi detectada concentração maior de IL-12p40 e menor nos pacientes com silicose moderada, enquanto que na silicose leve, as concentrações de IL-12p40 foram semelhantes aos indivíduos saudáveis. Também foi encontrado que a elevação das concentrações séricas de IL-12p40, independentemente das concentrações de IL-12p70, está associada com gravidade de silicose, o que

permitiu sugerir que a atividade da IL-12p40 pode contribuir para a gravidade da silicose (STANILOVA; MITEVA; PRAKOVA, 2007).

Da mesma forma a concentração de TNF- $\alpha$  foi significativamente maior em indivíduos saudáveis expostos à sílica em comparação com indivíduos não expostos saudáveis e semelhantes ao dos pacientes com silicose. O grupo de pacientes com silicose apresentou concentração significativamente maior de IL-12p40 em comparação aos indivíduos saudáveis não expostos. Além disso, houve forte correlação positiva entre as concentrações de TNF- $\alpha$  e IL-23 e entre TNF- $\alpha$  e IL-12p70 no grupo dos indivíduos expostos sem silicose. Já os indivíduos com silicose, apresentaram uma correlação positiva significativa somente entre o TNF- $\alpha$  e IL-12p40 (SLAVOV, et al., 2010).

Além do conhecido papel do TNF- $\alpha$  na fisiopatologia da silicose, Lee et al. (2010) analisaram as concentrações séricas de IL-8 e examinaram a relação entre as concentrações iniciais dessas citocinas e as mudanças progressivas em um ano na pneumoconiose de trabalhadores de minas de carvão. Dessa forma, puderam sugerir que as concentrações elevadas de IL-8 estão associadas com a presença de pneumoconiose nos mineradores de carvão e que o aumento de TNF- $\alpha$  sérico está associado com a progressão da doença, sendo que os indivíduos com pneumoconiose progressiva apresentaram maior concentração de TNF- $\alpha$  quando comparados com os indivíduos com pneumoconiose não progressiva.

O quadro 1 enumera os principais achados encontrados em ensaios clínicos desenvolvidos com intuito de melhor esclarecer o componente imunopatológico da silicose.

**Quadro 1:** Características dos ensaios clínicos. LBA: Lavado bronco alveolar

Referência	Sujeitos	Método	Principais resultados
Hamzaoui et al. (2003)	10	LBA/Citometria	FasL foi expresso significativamente em células efetoras citotóxicas e células de memória. Fas/ FasL foi associado ao processo inflamatório da silicose
Lee et al. (2010)	88 (mineiros com pneumoconiose)	Soro/ELISA – Cytokine Array	Elevação de IL-8 foi associada à pneumoconiose nos mineiros de carvão e de TNF- $\alpha$ sérico à progressão da doença
Otsuki, et al. (1998)	69	Sangue periférico / RT-PCR	A expressão do FAS mensageiro solúvel predominou nos casos com silicose inibindo a apoptose de clones que se auto-reconhecem. Estes clones podem sobreviver por décadas e serem responsáveis pelo aparecimento de doenças autoimunes.
Slavov et al. (2010)	62 (silicose) e 24 (sujeitos expostos à sílica saudáveis)	Soro/ELISA	O aumento de TNF- $\alpha$ e IL-12p40 foi associado ao desenvolvimento e gravidade da silicose. As citocinas contendo IL-12p40 podem contribuir para a progressão da silicose.
Syslová et al. (2009)	20	Exalado pulmonar condensado, plasma e urina/LC-ESI-MS/MS	Concentrações elevadas de marcadores de estresse oxidativo.
Tomokuni et al. (1999)	82	Soro/ELISA	Não houve elevação sérica de sFasL em pacientes com silicose.
Zhai et al. (2004)	16	LBA/ELISA	As células predominantes no LBA na silicose foram os macrófagos. Aumento de TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-8 e IL-6. Foi encontrada relação entre IL-1 $\beta$ e macrófagos.

### Perspectivas futuras

Embora a silicose seja prevenível por meio de melhorias nos processos e ambientes de trabalho, esta doença continua sendo um grave problema de saúde no mundo, associada a um elevado índice de morbidade e mortalidade (RAYMOND; WINTERMEYER, 2006). A silicose não possui diagnóstico laboratorial disponível. O advento da tomografia computadorizada permitiu a identificação de alterações mais precoces do que o observado com o uso da radiografia convencional nos indivíduos expostos à sílica (RAYMOND; WINTERMEYER, 2006). Contudo, a realização de exames de alto custo na conduta diagnóstica de doenças como as crônicas não transmissíveis ainda permanece distante da realidade da saúde pública dos países como o Brasil.

Outras abordagens devem ser encorajadas para

esclarecer o papel dos biomarcadores inflamatórios (principalmente as quimiocinas e citocinas) na imunopatologia da silicose, e desta forma espera-se a obtenção de novas abordagens que poderão auxiliar inclusive no tratamento dessa afecção.

Recentemente, foi verificado em modelo murino de silicose o aumento da expressão do mRNA no tecido pulmonar dos marcadores IL-1 $\beta$ , IL-1 $\alpha$ , antagonista do receptor de IL-1 (IL-1RN), TGF- $\beta$  e caspase-3 no grupo com silicose em comparação ao controle. Sendo que, a terapia celular foi capaz de diminuir a expressão do mRNA destes marcadores no pulmão dos animais tratados atenuando os efeitos da fibrose pulmonar induzida pela sílica (MARON et al., 2011).

## Conclusão

O papel da inflamação no desenvolvimento da silicose tem sido cada vez mais aceito como indispensável no entendimento da evolução dessa doença, embora não sejam conhecidos biomarcadores inflamatórios específicos a essa condição. Nesta perspectiva, muitos estudos foram realizados para esclarecer o componente imunopatológico da silicose. Tentativas essas que têm sido feitas por diferentes abordagens, seja pela coleta do LBA seja pela análise dos biomarcadores séricos, tanto em ensaios clínicos quanto em modelos experimentais. No entanto, há necessidade de estudos que busquem a relação entre os marcadores biológicos presentes no plasma e no LBA com a gravidade radiológica, funcional e a carga e o tempo de exposição à sílica. Acrescenta-se que nenhuma terapia específica está disponível (GIUSEPPE et al., 2009) fundamentada em ensaios clínicos (BANG; MAZUREK, 2005). Promissores tratamentos a serem investigados são os que utilizam terapia celular, inibidores de macrófagos ou substâncias que neutralizem os potenciais efeitos das citocinas e quimiocinas inflamatórias presentes nessa condição.

## Referências

- ALGRANTI, E. et al. Sistema Respiratório. In: MENDES, R. **Patologia do Trabalho**. 2.ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2007. p. 1341-1354.
- ARRAS, M. et al. Interleukin-9 Reduces Lung Fibrosis and Type 2 Immune Polarization Induced by Silica Particles in a Murine Model. **Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.**, v. 24, p. 368-375, 2001
- BANG, K. M.; MAZUREK, J. M. Silicosis mortality, prevention, and control-United States, 1968–2002. **Morb. Mortal. Wkly. Rep.**, v. 54, n. 16, p. 401-5, 2005.
- BORGES, V. M. et al. Fas ligand triggers pulmonary silicosis. **J. Exp. Med.**, v. 194, n. 2, p. 155-64, 2001.
- CASTRANOVA, V. et al. Effect of inhaled crystalline silica in a rat model: Time course of pulmonary reactions. **Mol. Cell. Biochem.**, v. 234, p. 177-184, 2002.
- CASTRO, H. A. **Busca de Marcadores Inflamatórios IL-1 $\beta$ , IL-6 e TNF $\alpha$  em trabalhadores expostos a poeiras minerais**. 2000. 145 f. Tese de Doutorado - Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2000.
- CHARO, I. F.; RANSOHOFF, R. M. The Many Roles of Chemokines and Chemokine Receptors in Inflammation. **N. Engl. J. Med.**, v. 354, p. 610-621, 2006.
- CHIAVEGATTO, C. V. et al. Diagnosis of severe silicosis in young adults working in stone polishing and mining in Minas Gerais, Brazil. **Int. J. Occup. Environ. Health**, v. 16, n. 2, p. 147-50, 2010.
- DAVIS, G. S.; PFEIFFER, L. M.; HEMENWAY, D. R. Interferon- $\gamma$  Production by Specific Lung Lymphocyte Phenotypes in Silicosis in Mice. **Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.**, v. 22, p. 491-501, 2000.
- DAVIS, G. S. et al. Interleukin-12 is not essential for silicosis in mice. **Part. Fibre. Toxicol.**, v. 3, n. 2, p. 1-16, 2006.
- DIEHL, S. et al. Inhibition of Th1 differentiation by IL-6 is mediated by SOCS1. **Immunity**, v. 13, p. 805-15, 2000.
- DOBREVA, Z. G. et al. Changes of cytokine production and cell viability of peripheral blood mononuclear cells from silicosis patients: effect of in vitro treatment with acetylsalicylic acid. **Toxicol. Ind. Health**, v. 26, n. 1, p. 3-9, 2010.
- FANNING, F. Hazards of crystalline silica. **Engineer**, v. 34, n. 3, p. 36-41, 2004.
- FEDOTOV, I. A. Global Elimination of Silicosis: **The ILO/WHO International Programme**. Mineral dusts and prevention of silicosis, v. 4, n. 2, 1997.
- FERREIRA, A. et al. Caracterização imunofenotípica das subpopulações de linfócitos do lavado broncoalveolar de pacientes com silicose. **J. Bras. Pneumol.**, v. 26, n. 3, p. 107-12, 2000.
- GARN, H. et al. Experimental silicosis: a shift to a preferential IFN-g-based Th1 response in thoracic lymph nodes. **Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.**, v. 278, p. 1221-30, 2000.
- GIUSEPPE M. et al. Systemic Inhibition of NF-kB Activation Protects from Silicosis. **PLoS One**, v. 4, n. 5, p. 5689, 2009.
- HAMZAOUI, A. et al. Expression of Fas antigen and Fas ligand in bronchoalveolar lavage from silicosis patients. Silicosis, Inflammation, Fas, Fas ligand. **Mediators Inflamm.**, v. 12, n. 4, p. 209-14, 2003.
- HUANG, S. H. et al. Immunoglobulin Responses to Experimental Silicosis. **Toxicol. Sci.**, v.59, n. 1, p. 108-17, 2001.
- HUAUX, F. et al. Lung fibrosis induced by silica particles in NMRI mice is associated with an upregulation of the p40 subunit of interleukin-12 and Th-2 manifestations. **Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.**, v. 20, p. 561-72, 1999.
- HUAUX, F. et al. A profibrotic function of IL-12p40 in experimental pulmonary fibrosis. **J. Immunol.**, v. 169, n. 5, p. 2653-61, 2002.
- HUFFMAN, L. J. et al. Nitric oxide production by rat bronchoalveolar macrophages or polymorphonuclear leukocytes following intratracheal instillation of lipopolysaccharide or silica. **J. Biosci.**, v. 28, n. 1, p. 29-37, 2003.

- IWATSUBO, Y. et al. Pleural mesothelioma: dose-response relation at low levels of asbestos exposure in a French population-based case-control study. **Am. J. Epidemiol.**, v. 148, p. 133-42, 1998.
- LEE, J. S. et al. Serum Levels of Interleukin-8 and Tumor Necrosis Factor-alpha in Coal Workers' Pneumoconiosis: One-year Follow-up Study. **Saf. Health. Work**, v. 1, p. 69-79, 2010.
- MARON-GUTIERREZ, T. et al. Bone marrow-derived mononuclear cell therapy attenuates silica induced lung fibrosis. **Eur. Respir. J.**, v. 37, n. 5, p. 1217-25, 2011.
- MENDES, R. Estudo epidemiológico sobre Silicose pulmonar na região Sudeste do Brasil através de inquérito em pacientes internados em hospitais de fisiologia. **Rev. Saúde Pública**, v. 13, n. 7, p. 7-17, 1979.
- OTSUKI, T. et al. Soluble Fas mRNA is dominantly expressed in cases with silicosis. **Immunology**, v. 94, n. 2, p. 258-62, 1998.
- RAYMOND, L. W.; WINTERMEYER S. Medical surveillance of workers exposed to crystalline silica. **J. Occup. Environ. Med.**, v. 48, n. 1, p. 95-101, 2006.
- SATO T. et al. Suppressive Oligodeoxynucleotides Inhibit Silica-Induced Pulmonary Inflammation. **J. Immunol.**, v. 180, n. 11, p. 7648-54, 2008.
- SCHOENHAULT, D. S. et al. Cloning and expression of murine IL-12. **J. Immunol.**, v. 148, p. 3433-40, 1992.
- SILICOSIS AND SILICATE DISEASE COMMITTEE. Diseases associated with exposure to silica and nonfibrous silicate minerals. **Arch. Pathol. Lab. Med.**, v. 112, p. 673-720, 1988.
- SLAVOV, E. et al. Correlation between TNF- $\alpha$  and IL-12p40-containing cytokines in silicosis. **Toxicol. Ind. Health**, v. 26, n. 8, p. 479-86, 2010.
- STANILOVA, S.; MITEVA, L.; PRAKOVA, G. Interleukin-12B-3'UTR polymorphism in association with IL-12p40 and IL-12p70 serum levels and silicosis severity. **Int. J. Immunogenet.**, v. 34, p. 193-199, 2007.
- SUN Y. et al. New anti-fibrotic mechanisms of n-acetylseryl-aspartyl-lysyl-proline in silicon dioxide-induced silicosis. **Life Sci.**, v. 87, n. 7-8, p. 232-9, 2010.
- SYSLOVÁ, K. et al. Rapid and easy method for monitoring oxidative stress markers in body fluids of patients with asbestos or silica-induced lung diseases. **J. Chromatogr. B. Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.**, v. 877, p. 2477-86, 2009.
- TIWARI, R. R. Biomarkers of silicosis: Potential candidates. **Ind. J. Occup. Envir. Med.**, v. 9, n. 3, p. 103-6, 2005.
- TOMOKUNI, A. et al. Serum levels of soluble Fas ligand in patients with silicosis. **Clin. Exp. Immunology**, v. 118, p. 441-444, 1999.
- TRIPATHI, S. S. et al. IL-6 receptor-mediated lung Th2 cytokine networking in silica-induced pulmonary fibrosis. **Arch. Toxicol.**, v. 84, n. 12, p. 947-55, 2010.
- ZEIDLER, P.C. et al. Role of inducible nitric oxide synthase-derived nitric oxide in silica-induced pulmonary inflammation and fibrosis. **J. Toxicol. Environ. Health**, v. 67, p. 1001-1026, 2004.
- ZHAI, R. et al. Differences in Cellular and Inflammatory Cytokine Profiles in the Bronchoalveolar Lavage Fluid in Bagassosis and Silicosis. **Am. J. Ind. Med.**, v. 46, p. 338-344, 2004.