

SILICOSE: MECANISMOS DE ATUAÇÃO DA PARTÍCULA DE SÍLICA NO TECIDO PULMONAR

SILICOSIS: MECHANISMS OF ACTION OF SILICA PARTICLE IN LUNG TISSUE

Miqueias Lopes-Pacheco*

RESUMO

A inalação da partícula de sílica leva a um processo inflamatório exacerbado, com formação de granulomas e deposição de colágeno no parênquima pulmonar. A silicose é uma doença fibrosante, progressiva e irreversível, que leva o indivíduo a óbito devido a falência respiratória. Existem diversos mecanismos pelos quais a partícula de sílica exerce sua toxicidade, causando lesão no tecido pulmonar, sendo os principais descritos: a citotoxicidade direta, ativação de geração de oxidantes, estimulação da secreção de citocinas e quimiocinas, estimulação da secreção de fatores fibrogênicos e morte celular por apoptose. Embora a silicose seja passível de prevenção, não há um tratamento eficiente para minimizar os efeitos deletérios da mesma. Esta revisão elucidada os principais mecanismos pelos quais a silicose se desenvolve, com o intuito de elaborar uma terapia eficaz.

PALAVRAS-CHAVE

Silicose. Inflamação Crônica. Fibrose Pulmonar.

ABSTRACT

Inhalation of silica particles leads to an exacerbated inflammatory process with formation of granulomas and collagen deposition in the lung parenchyma. Silicosis is a fibrosing disease, progressive and irreversible, leading the individual died due to respiratory failure. There are several mechanisms by which the particle silica exerts its toxicity, causing injury to the lung tissue, and the principal described: a direct cytotoxicity, activation of oxidant generation, stimulation of secretion of cytokines and chemokines, stimulating the secretion of fibrogenic factors and cell death by apoptosis. Although silicosis is preventable, no effective treatment to minimize the deleterious effects of same. This review elucidates the major mechanisms by which silicosis develops, in order to develop an effective therapy.

KEYWORDS

Silicosis. Chronic Inflammation. Lung Fibrosis.

1 SISTEMA RESPIRATÓRIO

A principal função do sistema respiratório é suprir o organismo com oxigênio (O₂) e do mesmo remover o produto gasoso do metabolismo celular, ou seja, o dióxido de carbono (CO₂). Tal função é realizada de forma adequada quando existe um íntimo contato entre o gás alveolar e o capilar pulmonar (WEST, 1995; ZIN et al., 2008).

Além de exercer um papel crucial na condução do ar ambiente para os alvéolos, o epitélio pulmonar é fundamental para proteger o organismo contra antígenos e partículas inaladas advindas do meio externo. As células secretórias de muco e as células ciliares funcionando de maneira adequada e em conjunto, permitem a

formação de um eficiente sistema de *clearance* mucociliar, o qual é responsável pela remoção de tais antígenos e partículas do ambiente pulmonar (KNIGHT et al., 2003). Uma vez inaladas, esses antígenos depositam-se principalmente nos bronquíolos respiratórios e alvéolos. Se o *clearance* mucociliar não for capaz de remover as partículas, elas acabam induzindo um processo inflamatório, caracterizado inicialmente como uma alveolite, podendo evoluir para a fase de fibrose (TERRA FILHO et al., 2006).

Existem diversos agentes que ao penetrarem no sistema respiratório causam uma desregulação no seu equilíbrio homeostático. Esses corpos estranhos podem ser orgânicos, como bactérias e fungos, ou inorgânicos, como partículas minerais, sendo a sílica a mais comum.

2 PARTÍCULA DE SÍLICA

A partícula de sílica ou dióxido de silício (SiO₂) é formado pelos dois compostos mais abundantes da crosta terrestre: silício e oxigênio. Esse mineral pode se apresentar em duas formas: cristalina ou amorfa.

Correspondence author: Av. Carlos Chagas Filho, 373 – CCS – Bloco C – Sala C1-021, Ilha do Fundão, Rio de Janeiro/RJ. miqueiaslopes@biof.ufrj.br. Biomédico. Mestre em Ciências Biológicas (Biofísica) – Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho / Universidade Federal do Rio de Janeiro. miqueiaslopes@biof.ufrj.br.

Trabalho realizado como parte das exigências para Conclusão de Curso – Especialização em Farmacologia Clínica pela Faculdade de Minas (FAMINAS).

Received: 07/2010

Accepted: 10/2010

Na forma amorfa, a sílica é menos tóxica, embora não inerte, e é encontrada, por exemplo, em rochas vulcânicas vitrificadas e sílica gel (TERRA FILHO et al., 2006). Entretanto, na forma cristalina, a sílica é mais tóxica e apresenta variados polimorfismos, sendo o mais comum o quartzo (CASTRANOVA, 2000; KATZENSTEIN et al., 1982).

A geometria e dimensões da sílica determinam sua deposição e a cinética do “clearance”, reatividade biológica e dissolução no pulmão. Entretanto, suas propriedades químicas e de superfície, incluindo: adsorção, reações de oxidação/redução, bem como a sua carga, também desempenham papéis importantes na biopersistência, respostas celulares e patogênese (TERRA FILHO et al., 2006).

Os diferentes polimorfismos da sílica cristalina apresentam uma propriedade denominada piezoelectricidade. Esta característica confere cargas opostas em diferentes lados da estrutura da partícula (GREENBERG et al., 2007). Essas particularidades piezoeletrônicas parecem, então, exercer um papel central na fisiopatologia da silicose através de geração de radicais livres de oxigênio produzidas nas superfícies de clivagem das moléculas de sílica. Nesse sentido, a superfície química deste composto é um dos principais fatores que influenciam na patogenicidade da poeira contendo sílica (CASTRANOVA, 2004).

A sílica recém-fraturada e gerada durante o uso de abrasivos é mais tóxica aos macrófagos alveolares (MAs) do que a sílica envelhecida. Isto se dá presumivelmente por conta do potencial redox maior, já que a superfície da sílica recém-fraturada possui uma elevada capacidade de reagir com hidrogênio, carbono e, algumas vezes, com nitrogênio (VALLYATHAN et al., 1988).

A principal via para a entrada da sílica no organismo é a inalação. Uma vez inalada, as partículas de sílica, se depositam em diferentes partes do sistema respiratório, conforme o tamanho e iniciam o processo patológico. De acordo com seu diâmetro, as partículas variam sua toxicidade. Para os seres humanos, as consideradas mais patogênicas possuem diâmetro aerodinâmico menor que 10 µm, o que possibilita que estas alcancem os alvéolos pulmonares. Para ratos e camundongos, esse valor fica em torno de 2 µm. (TERRA FILHO et al., 2006).

3 SILICOSE

Quando a partícula de sílica é inalada, esta se deposita pelo trato respiratório, levando a um processo inflamatório. A lesão ocasionada é caracterizada pela presença dos nódulos silicóticos, que são formados por agregados de polimorfo- e mononucleares associados à partícula de sílica, que se arranjam em torno de uma região central de colágeno (CASTRANOVA et al., 2000).

Essas lesões nodulares apresentam aspectos que se assemelham a granulomas. Com evolução da doença, devido a permanência do cristal, ocorre proliferação localizada e progressiva de fibroblastos e deposição de grande quantidade de colágeno. O colágeno central torna-se concêntrico e as células inflamatórias periféricas diminuem (MOSSMAN et al., 1998). Os nódulos coalescem e colapsam uns aos outros, destruindo progressivamente o tecido pulmonar adjacente (DAVIS, 1986). Neste enredo, dá-se o nome de silicose a essa doença fibrosante do parênquima pulmonar causada por inalação de partículas de sílica. A silicose é classificada como uma pneumoconiose, que são doenças pulmonares decorrentes da inalação de poeiras minerais (KOBZIK, 1995).

Além da silicose, exposições crônicas à poeira de sílica cristalina podem aumentar o risco de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) (HNIZDO et al., 1991; HNIZDO et al., 2003) e tuberculose pulmonar (HNIZDO et al., 1998), independentemente da presença ou não de silicose. A partir de 1997, a Agência Internacional para Pesquisa contra o Câncer, passou a considerar o quartzo e a cristobalita como cancerígenos (TERRA FILHO et al., 2006).

3.1 EPIDEMIOLOGIA

A silicose pulmonar é, provavelmente, a doença ocupacional mais antiga dentro do grupo das pneumoconioses, sendo inicialmente descrita por Hipócrates, que observou dificuldade respiratória em mineradores (ABU-SHAMS et al., 2005).

O emprego e o risco de exposição à sílica são conhecidos desde a Antiguidade, no Egito, Grécia e Roma. Ao longo da história, vários são os casos relatados a respeito de doenças pulmonares em indivíduos que exerciam atividades com exposição à sílica. Além disso, o processo de industrialização aumentou consideravelmente a prevalência da silicose (TERRA FILHO et al., 2006).

Segundo a Administração de Segurança e Saúde Ocupacional dos Estados Unidos (OSHA), em 2004, o número de trabalhadores deste respectivo país expostos cronicamente à sílica passava de dois milhões. Dentre eles, aproximadamente cem mil estavam empregados em ambientes de alto risco em atividades como jateamento de areia, perfuração de rochas e indústrias de fundição (OSHA, 2004).

Medidas de higiene industrial que controlam a concentração de partículas de poeira carregadas pelo ar obtiveram sucesso na redução da prevalência e da gravidade da silicose em muitas indústrias, entretanto, a silicose ainda permanece como um problema de saúde em todo o mundo, apresentando alta incidência e prevalência nos países em desenvolvimento (13

a 31% - África do Sul; 22 a 55% - Índia) (ABU-SHAMS et al., 2005; RAYMOND et al., 2006). Mesmo em países desenvolvidos, a exposição a partículas de sílica permanece elevada (SANDERSON et al., 2000).

No Brasil, a silicose está em primeiro lugar na prevalência das pneumoconioses devido a inúmeros ofícios que expõem os trabalhadores a um contato direto com a sílica (DE CAPITANI, 2006; RIBEIRO et al., 2010), como por exemplo: extração e beneficiamento de rochas como o granito e pedras em geral, mineração de ouro, arsênico, estanho e pedras preciosas, perfuração de poços, indústrias cerâmicas, de materiais de construção, de borracha, fabricação de vidro e de fertilizantes (rocha fosfática), em fundições e na produção de talco (comumente contaminado com sílica), operação e jateamento de areia, polimento de metais e minerais com abrasivos contendo sílica, e em atividades de manutenção de limpeza de fornos, moinhos e filtros. Nos últimos anos, tem-se descritos novos casos de silicose em técnicos de laboratórios dentários, devido à utilização de certos materiais que podem gerar poeira de sílica cristalina (ABU-SHAMS et al., 2005; TERRA FILHO et al., 2006). HOLANDA et al. (1995) encontraram uma prevalência de silicose de 27% em cavadores de poços no Ceará, sendo que esse indicador pode ser inferior em atividades profissionais que acarretem menor exposição (HOLANDA et al., 1995). Em 2001, havia no mercado formal brasileiro, cerca de dois milhões de trabalhadores com exposição direta. Estes operários estavam sujeitos a exposição à sílica em mais de 30% de sua jornada de trabalho (RIBEIRO et al., 2008). Em 2008, estimava-se que este mercado de trabalho havia triplicado (RIBEIRO et al., 2010).

3.2 MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

Inicialmente, as partículas de sílica devem debelar os mecanismos de defesa mucociliar presentes nas vias aéreas, a fim de se depositarem nos brônquios respiratórios e alvéolos para realizarem sua ação patogênica.

A doença intersticial pulmonar causada pela exposição à sílica é consequência da lesão às células do pulmão e a decorrente cicatrização com ativação do processo fibrótico. A interação entre os MAs e a sílica parece ser o eventos principal e determinante na patogênese da doença (DAVIS, 1986). De forma geral, podemos descrever cinco mecanismos essenciais para o ciclo de lesão e cicatrização provocados pela sílica: 1) citotoxicidade direta; 2) ativação de geração de oxidantes; 3) estimulação da secreção de citocinas e quimiocinas; 4) estimulação da secreção de fatores fibrogênicos; 5) morte celular por apoptose (CASTRANOVA et

al., 2000; FUBINI et al., 2003; CASTRANOVA, 2004; DOSREIS et al., 2004) (Figura 1).

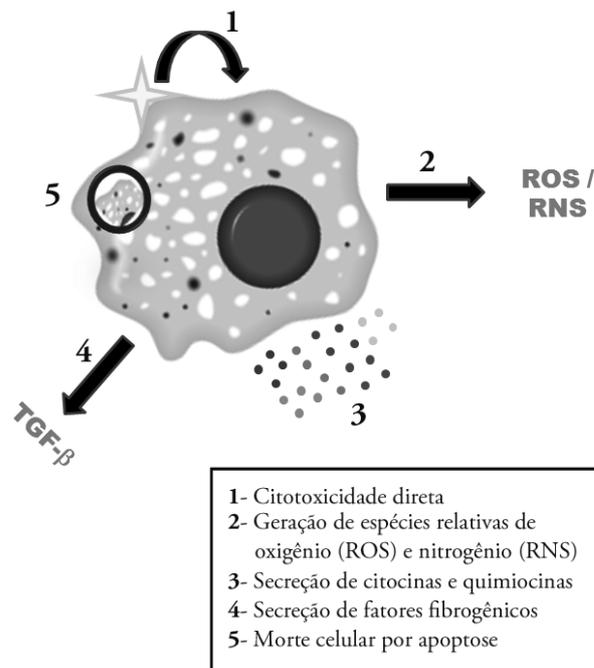


Figura 1: Mecanismos fisiopatológicos de interação do macrófago com a partícula de sílica (modificado de CASTRANOVA, 2004).

A citotoxicidade direta das partículas de sílica no pulmão ocorre devido as suas propriedades químicas específicas que lhes conferem a capacidade de reagir diretamente com as células residentes, por meio da interface água-ar e da peroxidação de lipídios da membrana de células broncoalveolares, causando ruptura à membrana celular. As células lesadas, por sua vez, liberam enzimas intracelulares, as quais causam lesão tecidual com cicatrização ou destruição dos septos alveolares (CASTRANOVA et al., 2000; CASTRANOVA, 2004).

No segundo mecanismo, a sílica provoca, nos MAs, a ativação da produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), como superóxidos e peróxido de hidrogênio (H_2O_2), e espécies reativas de nitrogênio (RNS), como o óxido nítrico (NO). A explicação para isso se dá pela capacidade das partículas de sílica provocarem um aumento na atividade da cadeia respiratória (respiratory burst), com aumento do consumo de oxigênio (BLACKFORD et al., 1994; FUBINI et al., 2003; MOSSMAN et al., 1998). A quantidade dos metabólitos descritos está além das defesas anti-oxidantes do pulmão, causando peroxidação lipídica e lesão celular. Além disso, ocorre aumento da ativação de MAs e proliferação de pneumócitos tipo II (CASTRANOVA et al., 2000).

A instilação de quartzo em pulmões de ratos leva a um aumento dos níveis de RNA mensageiro (RNAm) da enzima óxido nítrico sintase induzível (iNOS) (BLACKFORD et al., 1994). E o aumento

de NO dependente de iNOS também está envolvido na lesão pulmonar, já que a reação de NO com o ânion de superóxido leva a formação de peroxinitrito (NO_3^-), capaz de causar lesão celular e contribuir para a formação de granulomas (SETOGUCHI et al., 1996). O estresse oxidativo gerado pela sílica cristalina também é evidenciado pelo aumento da expressão de algumas enzimas antioxidantes, a fim de tentar recuperar o equilíbrio homeostático.

Outros tipos celulares também podem ter a produção de ROS ativada pela sílica. Os pneumócitos do tipo II *in vitro* apresentam uma explosão respiratória com a indução de sinalização celular e síntese de DNA via estresse oxidativo (SHUKLA et al., 2001); e neutrófilos podem ser recrutados por fatores quimiotáticos secretados pelos MAs para o espaço aéreo, onde ocorre ativação da produção de ROS dessas células (DING et al., 2002).

O estresse oxidativo provocado pela sílica leva, então, ao terceiro mecanismo envolvido na patogênese da silicose: a estimulação da secreção de citocinas e quimiocinas por células residentes e, posteriormente, células recrutadas. Esta ativação ocorre através da ativação de fatores de transcrição específicos como o NF- κ B e o AP-1 (CHEN et al., 2002; DING, 1999).

Uma vez ativados, estes fatores de transcrição regulam positivamente a secreção de citocinas como o fator ativador de plaqueta (PAF), o TNF- α , a IL-1 β , a IL-6, a proteína inflamatória de macrófago (MIP)-1 e MIP-2, além de derivados do ácido araquidônico, como o leucotrieno B4 (CASTRANOVA et al., 2000).

A IL-1 β é considerada uma das principais citocinas envolvidas na fisiopatologia da silicose. Ela está envolvida na ativação de fibroblastos e deposição de colágeno, visando substituir o tecido lesado. Além disso, antagonistas de receptor de IL-1 reduzem a fibrose pulmonar induzida por sílica e por bleomicina (JAGIRDAR et al., 1996). O TNF- α também parece ser essencial para o desenvolvimento da fibrose induzida por sílica, uma vez que anticorpos anti-TNF previnem a doença (BORGES et al., 2001) e esta é ausente em camundongos transgênicos que não expressavam TNF- α (RIMAL et al., 2005). Desta forma, compreendemos essas duas citocinas como centrais no desenvolvimento do processo patológico da pneumoconiose provocada pela sílica.

Já PAF, MIP-1, MIP-2, Leucotrieno B4 e IL-6 agem na reação inflamatória da silicose como quimiocinas para outros tipos celulares como os neutrófilos que são recrutados para o espaço alveolar onde são ativados para a produção de ROS (RIMAL et al., 2005; TRIPATHI et al., 2010; VANHÉE et al., 1995).

O quarto mecanismo envolvido no ciclo de lesão e cicatrização ocorre com a secreção de fatores fibrogênicos pelos MAs e/ou células recrutadas no processo inflamatório. Este processo também influenciado pela ativação de fatores de transcrição, como o NF- κ B e o AP-1. Nesse ponto, entra em pauta um importante mediador: o fator de crescimento e transformação (TGF)- β . JAGIRDAR e colaboradores, em 1996,

mostraram que o TGF- β está aumentado em granulomas em pacientes com silicose. Este fator de crescimento pode ter múltiplos papéis na fibrogênese, já que exerce quimiotaxia sobre monócitos e neutrófilos, além de regular positivamente genes envolvidos na biossíntese de colágeno e fibronectina e negativamente genes de proteases como a catepsina K. Produzido pelo macrófago alveolar, este mediador pode ainda servir como um estímulo mitógeno para os fibroblastos (MOSSMAN et al., 1998; VAN DEN BRÛLE et al., 2005).

Outros mediadores como o fator de crescimento derivado de plaqueta (PDGF), o fator de crescimento semelhante à insulina (IGF)-1 e o fator de crescimento de fibroblasto (FGF) estão envolvidos no processo fibrótico. Além de ativarem a proliferação fibroblastóide, esses mediadores controlam também a proliferação de PII, uma vez que anticorpos contra estas moléculas são capazes de inibir o efeito do sobrenadante de MAs expostos à sílica sobre crescimento e proliferação de pneumócitos do tipo II (MELLONI et al., 1994; MELLONI et al., 1996).

A IL-10 também se apresenta como uma citocina reguladora da fibrose pulmonar (HUAUX et al., 1998). Ela é anti-inflamatória, pois limita o recrutamento de células inflamatórias e a atividade de mediadores pró-inflamatórios como o TNF- α . No entanto, em um estudo utilizando animais transgênicos sem expressão de IL-10, demonstrou que na silicose, esta molécula tem efeito pró-fibrótico mediado por sua capacidade de controlar a atividade de MAs, aumentando a produção de TGF- β e suprimindo a do eicosanóide anti-fibrótico prostaglandina E_2 (PGE $_2$) (BARBARIN et al., 2004). Além disso, IL-10 é importante para a estabilização de células Th17, as quais não interferem no processo fibrótico, mas exacerbam a inflamação na silicose (LO RE et al., 2010).

O quinto mecanismo envolvido no ciclo de lesão e cicatrização da silicose é a morte celular por apoptose. Esta é resultado do aumento da produção de ROS, o que leva a uma disfunção mitocondrial, aumento da expressão gênica de receptores de morte e/ou de seus ligantes, como o TNF- α e o ligante de Fas (FasL), com posterior ativação das caspases 9 e 3 e fragmentação de DNA (FUBINI et al., 2003; SHEN et al., 2001). A morte celular por apoptose tem sido descrita com um tipo de morte celular importante para a eliminação de células lesadas e como mecanismo homeostático para manter as populações celulares nos tecidos. Por exemplo, a fagocitose de células apoptóticas por macrófagos, faz com que os últimos secretem PGE $_2$ e TGF- β , e que haja consequente supressão da produção de NO, diminuindo a inflamação (FREIRE-DE-LIMA et al., 2000).

Em estudo de apoptose induzida por sílica em MAs e células granulomatosas *in vivo*, LEIGH et al. (1997) demonstraram que este processo de morte pode ter um papel central como regulador do processo de inflamação no tecido pulmonar por duas vias: atraindo mais MAs para o espaço alveolar para fagocitar as células apoptóticas;

e mantendo os níveis estáveis de neutrófilos nos locais da inflamação (LEIGH et al., 1997).

A apoptose também pode apresentar um papel pró-inflamatório na silicose. Em camundongos sem expressão de FasL e, portanto, com células incapazes de realizar apoptose mediada por Fas-FasL, não houve desenvolvimento da doença após 15 dias da instilação intratraqueal de partículas de sílica. Nestes animais, não foi observado recrutamento de neutrófilos para o espaço alveolar, embora muitos macrófagos fossem encontrados no pulmão. Estes dados nos levam a inferir que a atividade neutrofílica junto com a de MAs é responsável também pelo processo inflamatório da silicose (BORGES et al., 2001; BORGES et al., 2002; DOSREIS et al., 2004).

Desta forma, podemos descrever um mecanismo onde os macrófagos marcados para apoptose pelo aumento de receptores de morte liberam fatores quimiotácteis para neutrófilos. Esses por sua vez fagocitam as células que estão morrendo e lesam as células do parênquima pulmonar adjacente, e então perpetuam o processo apoptótico através da liberação de ROS, enzimas hidrolíticas e citocinas (FUBINI et al., 2003).

Além disso, atualmente sabe-se que as respostas do sistema imune inato são suficientes para ocasionar a silicose. BEARMER et al., em 2010, demonstraram que camundongos nocautes para Rag, quando expostos a sílica, apresentaram o processo inflamatório e fibrogênico semelhante ao tipo selvagem. Com isso, o processo de formação e perpetuação da silicose não é dependente da resposta linfocitária (BEAMER et al., 2010).

A variedade de receptores envolvidos na fagocitose da sílica e sua importância para o processo patológico podem explicar a variância na suscetibilidade ao desenvolvimento da doença em humanos quando há exposição à sílica (HAMILTON et al., 2006).

3.3 FORMAS DE MANIFESTAÇÃO CLÍNICA

A silicose pode ser classificada em três formas, de acordo com o tempo de exposição, a carga de exposição e o tipo de partícula inalada. Esta enfermidade é categorizada como: a) silicose aguda; b) silicose acelerada; e c) silicose crônica. Alguns autores consideram ainda a silicose conglomerada como uma quarta classificação da doença e outros como uma complicação advinda da forma crônica (CRAIGHEAD et al., 1987, CASTRANOVA et al., 2000).

A silicose aguda resulta de uma exposição a altos níveis de sílica em curto período. Normalmente, estes indivíduos evoluem rapidamente a óbito. Já foi descrita em atividades como o jateamento de areia, escavações e manufatura de cerâmicas. Morfologicamente, a doença se caracteriza por edema pulmonar, inflamação intersticial, com presença de macrófagos e neutrófilos com corpos lamelares e acúmulo de um fluido protéico rico em surfactante no espaço alveolar. Os pacientes podem apresentar tosse, perda de peso, função pulmonar

diminuída e troca gasosa comprometida. Podem desenvolver cianose e insuficiência respiratória, geralmente agravada por infecções bacterianas (CASTRANOVA et al., 2000; DING et al., 2002; GREENBERG et al., 2007; TERRA FILHO et al., 2006).

A silicose acelerada é a forma que ocorre no período entre a manifestação da forma aguda e da forma crônica. Esta apresentação da doença é similar em muitos aspectos à silicose aguda, exibindo uma lipoproteínose alveolar exsudativa, só que neste caso associada a um processo inflamatório crônico. Há presença de granulomas fibróticos com um grande número de células mononucleares, fibroblastos e fibras colágenas dispostas em orientação circular, demonstrando características de nódulos silicóticos imaturos. Os septos alveolares estão espessados com pneumócitos do tipo II hipertrofiados, hiperplásicos e com aumento de seus corpos lamelares (CASTRANOVA et al., 2000; DING et al., 2002; TERRA FILHO et al., 2006).

A silicose crônica é resultante de inalação de sílica cristalina por períodos prolongados, onde há a formação de nódulos fibróticos clássicos com a aparência histológica típica de fibras colágenas alinhadas concentricamente e apresentando uma zona central hialina. Estes nódulos podem exibir diferentes níveis de calcificação e necrose. Quando esta forma não está associada a outras doenças, os nódulos não apresentam pigmentação e em sua região central, com auxílio da microscopia de polarização, podemos observar partículas birrefringentes, que são oriundas da formação de silicatos a partir das partículas de sílica inaladas (CASTRANOVA et al., 2000; DING et al., 2002; RIMAL et al., 2005).

A silicose conglomerada é resultante da coalescência e aglomeração de alguns nódulos silicóticos pequenos. Além do aumento dos nódulos, a profusão das lesões pode resultar na fibrose maciça progressiva. Nesse estágio, a doença pode evoluir mesmo que o paciente não esteja mais exposto a novas inalações. A doença evolui lentamente para a morte e o comprometimento da função pulmonar limita gravemente as atividades do paciente (CASTRANOVA et al., 2000).

3.4 TRATAMENTOS

Até o momento a silicose não dispõe de um tratamento eficaz (LEUNG et al., 2012). Dentre os medicamentos utilizados na terapia da silicose podemos citar: a) glicocorticóides e citrato de alumínio (ABU-SHAMS et al., 2005; GOODMAN et al., 1992; KENNEDY, 1956; SHARMA et al., 1991), e b) técnicas de lavado broncoalveolar, a fim de remover as partículas de sílica (BANKS et al., 2003). Outras terapias vêm utilizando inibidores da ativação de macrófagos e anticorpos monoclonais contra a IL-1 β (CASTRANOVA et al., 1991; GREENBERG et al., 2007). O transplante pulmonar também deve ser lembrado como um possível tratamento em determinados casos (TERRA FILHO

et al., 2006). Infelizmente, nenhuma das terapias propostas reduziu significativamente à mortalidade associada à silicose (GREENBERG et al., 2007), bem como não se observou melhora da função pulmonar.

Como acontece em outros tipos de pneumoconioses, ainda não se dispõe de um tratamento eficaz. Entretanto, se o paciente apresentar, além da silicose, outras doenças respiratórias, o tratamento é direcionado a estas (ABU-SHAMS et al., 2005).

3.5 ESTUDOS EXPERIMENTAIS

Embora não exista nenhuma terapia efetiva para reverter ou retardar o curso da fibrose pulmonar (RAYMOND et al., 2006), estudos pré-clínicos têm demonstrado que células-tronco derivadas da medula óssea podem modular a inflamação pulmonar e participar do processo de reparo tecidual, levando a possibilidade de que a terapia celular possa ser uma eficiente intervenção para doenças pulmonares fibrosantes, como a silicose.

MARON-GUTIERREZ et al. (2011) mostraram que o tratamento profilático, por via endovenosa com células mononucleares derivadas da medula óssea foi eficiente na redução dos processos inflamatório e fibrogênico, melhorando a função pulmonar, em modelo murino de silicose (MARON-GUTIERREZ et al., 2011). Além disso, LASSANCE et al., em 2009, observou que o tratamento terapêutico, por via intratraqueal com células aderentes da medula óssea acarretou melhora morfo-funcional em curto prazo, neste modelo. Contudo, este efeito foi efêmero, não sendo observadas melhoras em um longo prazo (LASSANCE et al., 2009). Neste contexto, LOPES-PACHECO et al. (2012), demonstraram que a repetição da terapia com células aderentes da medula óssea mantém longo prazo os benefícios observados em curto prazo na silicose experimental (LOPES-PACHECO et al., 2012).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A silicose é uma enfermidade incurável, até o momento, que gera altos custos ao sistema público de saúde. Os diversos mecanismos pelos quais a partícula de sílica exerce sua fisiopatologia no tecido pulmonar dificultam na busca de um tratamento eficiente, levando o indivíduo a óbito por insuficiência respiratória.

Em estudos pré-clínicos, a terapia com células da medula óssea tem se mostrado candidatas como tratamento para pacientes com silicose. Entretanto, ainda é necessário maior entendimento para esclarecer como estas células agem, impedindo ou regredindo a evolução da doença, e qual o tempo de duração do efeito benéfico deste tratamento.

5 REFERÊNCIAS

- ABU-SHAMS, K.; FANLO, P.; LORENTE, M. P. Silicosis. **Anales Del Sistema Sanitario De Navarra**, Pamplona, v. 28, Suppl. 1, p. 83-89, 2005.
- BANKS, D. E.; CHENG, Y. H.; WEBER, S. L.; MA, J. K. Strategies for the treatment of pneumoconiosis. **Occupational Medicine**, Philadelphia, v. 8, n. 1, p. 205-232, 1993.
- BARBARIN, V.; ARRAS, M.; MISSON, P.; et al. Characterization of the effect of interleukin-10 on silica-induced lung fibrosis in mice. **American Journal of Respiratory Cell And Molecular Biology**, New York, v. 31, n. 1, p. 78-85, 2004.
- BEAMER, C. A.; MIGLIACCIO, C. T.; JESSOP, F.; TRAPKUS, M.; YUAN, D.; HOLIAN, A. Innate immune processes are sufficient for driving silicosis in mice. **Journal of Leukocyte Biology**, New York, v. 88, n. 33, p. 547-57, 2010.
- BLACKFORD, J. A. Jr.; ANTONIN, J. M.; CASTRANOVA, V.; DEY, R. D. Intratracheal instillation of silica up-regulates inducible nitric oxide synthase gene expression and increases nitric oxide production in alveolar macrophages and neutrophils. **American Journal of Respiratory Cell And Molecular Biology**, New York, v. 11, n. 4, p. 426-431, 1994.
- BORGES, V. M.; FALCÃO, H.; LEITE-JÚNIOR, J. H.; et al. Faz ligand triggers pulmonary silicosis. **The Journal of Experimental Medicine**, New York, v. 194, n. 2, p. 155-164, 2001.
- BORGES, V. M.; LOPES, M. F.; FALCÃO, H.; et al. Apoptosis underlies immunopathogenic mechanisms in acute silicosis. **American Journal of Respiratory Cell And Molecular Biology**, New York, v. 27, n. 1, p. 78-84, 2002.
- CASTRANOVA, V. From coal mine dust to quartz: mechanism of pulmonary pathogenicity. **Inhalation Toxicology**, New York, v. 12, Suppl. 3, p. 7-14, 2000.
- CASTRANOVA, V. Signaling pathways controlling the production of inflammatory mediators in response to crystalline silica exposure: role of reactive oxygen/nitrogen species. **Free Radical Biology & Medicine**, New York, v. 37, n. 7, p. 916-925, 2004.
- CASTRANOVA, V.; KANG, J. H.; MOORE, M. D.; PAILES, W. H.; FRAZER, D. G.; SCHEWGLER-BERRY, D. Inhibition of stimulant-induced activation of phagocytic cells with tetrandrine. **Journal of Leukocyte Biology**, New York, v. 50, n. 4, p. 412-422, 1991.
- CASTRANOVA, V.; VALLYATHAN, V. Silicosis and coal workers' pneumoconiosis. **Environmental Health Perspectives**, Research Triangle Park, N. C., v. 108, Suppl. 4, p. 675-684, 2000.

- CHEN, F.; SHI, X. Signaling from toxic metals to NF-kappaB and beyond: not just a matter of reactive oxygen species. **Environmental Health Perspectives**, Research Triangle Park, N. C., v. 110, Suppl. 5, p. 807-811, 2002.
- CRAIGHEAD, J. E.; AKLEY, N. J.; GOULD, L. B.; LIBBUS, B. L. Characteristics of tumors and tumor cells cultures from experimental asbestos-induced mesotheliomas in rats. **The American Journal of Pathology**, Philadelphia, v. 129, n. 3, p. 448-462, 1987.
- DAVIS, G. S. Pathogenesis of silicosis: current concepts and hypotheses. **Lung**, New York, v. 164, n. 3, p. 139-154, 1986.
- DE CAPITANI, E. M. Silicosis (still) among us. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, São Paulo, v. 32, n. 6, p. XXIII-XXXV, 2006.
- DING, M.; CHEN, F.; SHI, X.; YUCESAY, B.; MOSSMAN, B.; VALLYATHAN, V. Diseases causes by silica: mechanisms of injury and disease development. **International Immunopharmacology**, Amsterdam, v. 2, n. 2-3, p. 173-182, 2002.
- DING, M.; DONG, Z.; CHEN, F.; et al. Asbestos induces activator protein-1 transactivation in transgenic mice. **Cancer Research**, Chicago, v. 59, n. 8, p. 1884-1889, 1999.
- DOSREIS, G. A.; BORGES, V. M.; ZIN, W. A. The central role of Fas-ligand cell signaling in inflammatory lung diseases. **Journal of Cellular and Molecular Medicine**, Bucharest, v. 8, n. 3, p. 285-293, 2004.
- FREIRE-DE-LIMA, C. G.; NASCIMENTO, D. O.; SOARES, M. B.; et al. Uptake of apoptotic cells drives the growth of a pathogenic trypanosome in macrophages. **Nature**, London, v. 403, n. 6766, p. 199-203, 2000.
- FUBINI, B.; HUBBARD, A. Reactive oxygen species (ROS) and reactive nitrogen species (RNS) generation by silica in inflammation and fibrosis. **Free Radical Biology & Medicine**, New York, v. 34, n. 12, p. 1507-1516, 2003.
- GOODMAN, G. B.; KAPLAN, P. D.; DTACHURA, I.; CASTRANOVA, V.; PAILES, W. H.; LAPP, N. L. Acute silicosis responding to corticosteroid therapy. **Chest**, Chicago, v. 101, n. 2, p. 366-370, 1992.
- GREENBERG, M. I.; WAKSMAN, J.; CURTIS, J. Silicosis: a review. **Disease-a-Month**, Chicago, v. 53, n. 8, p. 394-416, 2007.
- HAMILTON, R. F. Jr.; THAKUR, S. A.; MAYFAIR, J. K.; HOLIAN, A. MARCO mediates silica uptake and toxicity in alveolar macrophages from C57BL/6 mice. **The Journal of Biological Chemistry**, Baltimore, v. 281, n. 45, p. 34218-34226, 2006.
- HNIZDO, E.; MURRAY, J. Risk of pulmonary tuberculosis relative to silicosis and exposure to silica dust in South African gold miners. **Occupational and Environmental Medicine**, London, v. 55, n. 7, p. 496-502, 1998.
- HNIZDO, E.; SLUIS-CREMER, G. K.; ABRAMOWITZ, J. A. Emphysema type in relation to silica dust exposure in South African gold miners. **The American Review of Respiratory Disease**, Baltimore, v. 143, n. 6, p. 1241-1247, 1991.
- HNIZDO, E.; VALLYATHAN, V. Chronic obstructive pulmonary disease due to occupational exposure to silica dust: a review of epidemiological and pathological evidence. **Occupational and Environmental Medicine**, London, v. 60, n. 4, p. 237-243, 2003.
- HOLANDA, M. A.; MARTINS, M. P.; FELISMINO, P. H.; PINHEIRO, V. G. Silicosis in Brazilian pit diggers: relationship between dust exposure and radiologic findings. **American Journal of Industrial Medicine**, New York, v. 27, n. 3, p. 367-378, 1995.
- HUAUX, E.; LOUAHED, J.; HUDSPITH, B.; et al. Role of interleukin-10 in the lung response to silica in mice. **American Journal of Respiratory Cell And Molecular Biology**, New York, v. 18, n. 1, p. 51-59, 1998.
- JAGIRDAR, J.; BEGIN, R.; DUFRESNE, A.; GOSWAMI, S.; LEE, T. C.; ROM, W. N. Transforming growth factor-beta (TGF-beta) in silicosis. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v. 154, n. 4 Pt 1, p. 1076-1081, 1996.
- KATZENSTEIN, A. A.; ASKIN, F. B. Surgical pathology of non-neoplastic lung disease. **Major Problems in Pathology**, Philadelphia, v. 13, p. 1-430, 1982.
- KENNEDY, M. C. Aluminium powder inhalations in the treatment of silicosis pottery workers and pneumoconiosis of coal-miners. **British Journal of Industrial Medicine**, London, v. 13, n. 2, p. 85-101, 1956.
- KNIGHT, D. A.; HOLGATE, S. T. The airway epithelium: structural and functional properties in health and disease. **Respirology**, Carlton, v. 8, n. 4, p. 432-446, 2003.
- KOBZIK, L. Lung macrophage uptake of unopsonized environmental particulates. Role of scavenger-type receptors. **The Journal of Immunology**, Baltimore, v. 155, n. 1, p. 367-376, 1995.
- LASSANCE, R. M.; PROTA, L. F.; MARON-GUTIERREZ, T.; et al. Intratracheal instillation of bone marrow-derived cell in an experimental model of silicosis. **Respiratory Physiology & Neurobiology**, Amsterdam, v. 169, n. 3, p. 227-233, 2009.
- LEIGH, J.; WANG, H.; BONIN, A.; PETERS, M.; RUAN, X. Silica-induced apoptosis in alveolar and granulomatous cell in vivo. **Environmental Health Perspectives**, Research Triangle Park, N.C., v. 105, Suppl 5, p. 1241-1245, 1997.
- LEUNG, C. C.; YU, I. T.; CHEN, W. Silicosis. **Lancet**, London, v. 379, n. 9830, p. 2008-2018, 2012.
- LO RE, S.; DUMOUTIER, L.; COUILLIN, I.; et al. IL-17A-producing gamma delta T and Th17 lymphocytes mediates lung inflammation but not fibrosis in experimental silicosis. **The Journal of Immunology**, Baltimore, v. 184, n. 11, p. 6367-6377, 2010.

- LOPES-PACHECO, M.; XISTO, D. G.; ABREU, S. C.; et al. Respiratory effect of repeated administration of bone marrow derived mesenchymal stem cell in a murine model of silicosis. Associação Brasileira de Terapia Celular. **Anais do VI Congresso Brasileiro de Células-tronco e Terapia Celular**, Salvador, 2011.
- MARON-GUTIERREZ, T.; CASTIGLIONE, R. C.; XISTO, D. G.; et al. Bone marrow-derived mononuclear cell therapy attenuates silica-induced lung fibrosis. **The European Respiratory Journal**, Copenhagen, v. 37, n. 5, p. 1217-12258, 2011.
- MELLONI, B.; LESUR, O.; BOUHADIBA, T.; CANTIN, A.; BÉGIN, R. Partial characterization of the proliferative activity for fetal lung epithelial cells produced by silica-exposed alveolar macrophages. **Journal of Leukocyte Biology**, New York, v. 55, n. 5, p. 574-580, 1194.
- MELLONI, B.; LESUR, O.; BOUHADIBA, T.; CANTIN, A.; MARTEL, M.; BÉGIN, R. Effect of exposure to silica on human alveolar macrophages in supporting growth activity in type II epithelial cells. **Thorax**, London, v. 51, n. 8, p. 781-786, 1996.
- MOSSMAN, B. T.; CHURG, A. Mechanisms in the pathogenesis of asbestosis and silicosis. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v. 157, n. 5 Pt 1, p. 1666-1680, 1998.
- OCCUPATIONAL SAFETY AND HEALTH ADMINISTRATION (OSHA). 1218-AB70-2040. Occupational Exposure to Crystalline Silica. OSHA. Disponível em: <http://www.osha.gov/pls/oshaweb/owadisp.show_document?p_table=UNIFIED_AGENDA&p_id=4506>. Acesso em: 25 janeiro 2012.
- RAYMOND, L. W.; WINTERMEYER, S. Medical surveillance of workers exposed to crystalline silica. **Journal of Occupational and Environmental Medicine**, Baltimore, v. 48, n. 1, p. 95-101, 2006.
- RIBEIRO, F. S. N. O mapa de exposição a sílica no Brasil. **UERJ / Ministério da Saúde**. 2010, 94 p.
- RIBEIRO, F. S. N.; CAMARGO, E. A.; ALGRANTI, E.; FILHO, V. W. Occupational exposure to silica in Brazil in 2001. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, São Paulo, v. 11, n. 1, p. 89-96, 2008.
- RIMAL, B.; GREENBERG, A. K.; ROM, W. N. Basic pathogenic mechanisms in silicosis: current understanding. **Current Opinion in Pulmonary Medicine**, Philadelphia, v. 11, n. 2, p. 169-173, 2005.
- SANDERSON, W. T.; STEENLAND, K.; DEDDENS, J. A. Historical respirable quartz exposures of industrial sand workers: 1946-1996. **American Journal of Industrial Medicine**, New York, v. 38, n. 4, p. 389-398, 2000.
- SETOGUCHI, K.; TALEYA, M.; AKAIKE, T.; et al. Expression of inducible nitric oxide synthase and its involvement in pulmonary granulomatous inflammation in rats. **The American Journal of Pathology**, Philadelphia, v. 149, n. 6, p. 2005-2022, 1996.
- SHARMA, S. K.; PANDE, J. N.; VERMA, K. Effect of prednisolone treatment in chronic silicosis. **The American Review of Respiratory Disease**, Baltimore, v. 143, n. 4 Pt 1, p. 814-821, 1991.
- SHEN, H. M.; ZHANG, Z.; ZHANG, Q. F.; ONG, C. N. Reactive oxygen species and caspase activation mediate silica-induced apoptosis in alveolar macrophages. **American Journal of Physiology. Lung Cellular and Molecular Physiology**, Bethesda, v. 280, n. 1, p. L10-L17, 2001.
- SHUKLA, A.; TIMBLIN, C. R.; HUBBARD, A. K.; BRAVMAN, J.; MOSSMAN, B. T. Silica-induced activation of c-Jun-NH2-terminal amino kinases, protracted expression of the activator protein-1 proto-oncogene fra-1 and S-phase alterations are mediated via oxidative stress. **Cancer Research**, Chicago, v. 61, n. 5, p. 1791-1795, 2001.
- TERRA FILHO, M.; SANTOS, P. Silicosis. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, Brasília, v. 32, Suppl 2, p. S41-S47, 2006.
- TRIPATHI, S. S.; MISHRA, V.; SHUKLA, M.; et al. IL-6 receptor-mediated lung Th2 cytokine networking in silica-induced pulmonary fibrosis. **Archives of Toxicology**, Berlin, v. 84, n. 12, p. 947-955, 2010.
- VALLYATHAN, V.; SHI, X. L.; DALAL, N. S.; IRR, W.; CASTRANOVA, V. Generation of free radicals from freshly fractured silica dust. Potential role in acute silica-induced lung injury. **The American Review of Respiratory Disease**, Baltimore, v. 138, n. 5, p. 1213-1219, 1988.
- VAN DER BRÛLE, S.; MISSON, P.; BÜHLING, F.; LISON, D.; HUAUX, F. Overexpression of cathepsin K during silica-induced lung fibrosis and control by TGF-beta. **Respiratory Research**, London, v. 6, n. 84, 2005.
- VANHÉE, D.; GOSSET, P.; MARQUETTE, C. H.; et al. Secretion and mRNA expression of TNF alpha and IL-6 in the lungs of pneumoconiosis patients. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v. 152, n. 1, p. 298-306, 1995.
- WEST, J. B. **Estrutura e função. Respiratory Physiology: The essentials**. Baltimore: Williams and Wilkins, 1995, p. 1-10.
- ZIN, W. A.; ROCCO, P. R. M.; FAFFE, D. S. Organização morfofuncional do sistema respiratório. In: Aires MdM. 3. ed. **Fisiologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2008, p. 607-610.