

Silicose pulmonar e doenças autoimunes: série de casos e revisão de literatura

Pulmonary silicosis and autoimmune diseases: case series and literature review

DOI:10.34117/bjdv7n6-728

Recebimento dos originais: 21/05/2021

Aceitação para publicação: 21/06/2021

Luiza Vallory Alochio

Médica residente de Reumatologia no Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes (HUCAM).

Endereço: Av. Marechal Campos, n° 1355, Bairro Santos
Dumont, Vitória-ES, CEP: 29041-265.
E-mail: lualochio@hotmail.com

Weider Andrade Tomé

Médico residente de Reumatologia no Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes (HUCAM).

Endereço: Av. Marechal Campos, n° 1355, Bairro Santos
Dumont, Vitória-ES, CEP: 29041-265.
E-mail: weidertome@hotmail.com

Bárbara Ferraço Dalmaso

Médica residente de Reumatologia no Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes (HUCAM).

Endereço: Av. Marechal Campos, n° 1355, Bairro Santos
Dumont, Vitória-ES, CEP: 29041-265.
E-mail: babi_dalmaso@hotmail.com

Raiza Cansian Tuão

Médica residente de Reumatologia no Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes (HUCAM).

Endereço: Av. Marechal Campos, n° 1355, Bairro Santos
Dumont, Vitória-ES, CEP: 29041-265.
E-mail: raizatuao@hotmail.com

Isadora Dadalto dos Santos

Médica residente de Clínica Médica no Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes (HUCAM).

Endereço: Av. Marechal Campos, n° 1355, Bairro Santos
Dumont, Vitória-ES, CEP: 29041-265.
E-mail: isadadalto@hotmail.com

Matheus Hilário da Cunha

Acadêmico de medicina na Universidade Federal do Espírito Santo (UFES).
Endereço: Av. Marechal Campos, n° 1468, Bairro Maruípe, Vitória - ES, CEP: 29047-105.

E-mail: matheus.hilario@hotmail.com

Yana Bárbara Schwider

Acadêmica de medicina na Universidade Federal do Espírito Santo (UFES).
Endereço: Av. Marechal Campos, nº 1468, Bairro Maruípe, Vitória - ES, CEP: 29047-105.

E-mail: schwider.yana@gmail.com

Ketty Lysie Libardi Lira Machado

Médica reumatologista e preceptora no Serviço de Reumatologia do Hospital
Universitário Cassiano Antônio Moraes (HUCAM).
Endereço: Av. Marechal Campos, nº 1355, Bairro Santa Cecília, Vitória – ES, CEP:
29043-260.

E-mail: drakettymachado@gmail.com

RESUMO

A exposição ocupacional ao dióxido de sílica é responsável pelo desenvolvimento de silicose pulmonar, doença caracterizada por inflamação crônica e fibrose pulmonar. Tal condição impacta em qualidade de vida e morbimortalidade e é considerada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) um agravo à saúde mundial. O estímulo inflamatório causado pela exposição à sílica pode funcionar como gatilho imunológico para o desenvolvimento de doenças autoimunes como Lupus Eritematoso Sistêmico (LES), Artrite Reumatóide (AR), Esclerose Sistêmica (ES), Síndrome de Sjögren (SS) e vasculite relacionada à anticorpos anti-citoplasma de neutrófilo (ANCA). Em associação, silicose pulmonar e doenças autoimunes interferem fortemente de maneira negativa na sobrevida. O presente estudo descreve uma série de casos relacionando silicose pulmonar com doenças autoimunes e realiza uma abrangente revisão de literatura sobre o tema. Objetivamos enfatizar a importância da prevenção da exposição ocupacional e da abordagem do histórico laboral no atendimento médico, buscando identificar e intervir precocemente nas condições patológicas associadas.

Palavras-Chave: Silicose Pulmonar, Esclerose Sistêmica, Síndrome De Sjögren, Lupus Eritematoso Sistêmico.

ABSTRACT

Occupational exposure to silica dioxide is responsible for the development of pulmonary silicosis, a disease characterized by chronic inflammation and pulmonary fibrosis. This condition impacts on quality of life and morbidity and mortality and is considered by the World Health Organization (WHO) to be a problem to global health. The inflammatory stimulus caused by exposure to silica can act as an immunological trigger for the development of autoimmune diseases such as Systemic Lupus Erythematosus (SLE), Rheumatoid Arthritis (RA), Systemic Sclerosis (SS), Sjögren's Syndrome (SS) and antibody-related vasculitis anti-neutrophil cytoplasm (ANCA). In association, pulmonary silicosis and autoimmune diseases strongly negatively affect survival. The present study describes a series of cases relating pulmonary silicosis with autoimmune diseases and carries out a comprehensive literature review on the subject. We aim to emphasize the importance of preventing occupational exposure and addressing the work history in medical care, seeking to identify and intervene early in associated pathological conditions.

Keywords: Pulmonary Silicosis, Systemic Sclerosis, Sjogren's Syndrome, Systemic Lupus Erythematosus.

1 INTRODUÇÃO

Os fatores ambientais desempenham um papel significativo no desenvolvimento da autoimunidade humana, entre eles a exposição a sílica (1). Tal fator é desencadeante da silicose, doença caracterizada por inflamação crônica e fibrose pulmonar (2). A exposição ocupacional envolve atividades de contato com o dióxido de sílica cristalino (SiO₂) em partículas finas respiráveis (tamanho < 5 µm) e incluem jateamento abrasivo com areia, operações de mineração, perfuração de arenito ou granito, fundição e artesanato em cerâmica (2). Atualmente, a indústria envolvida na manipulação de pedra artificial com alta concentração de sílica para a fabricação de bancadas, customização de jeans com jateamento de areia e polidores de pedras preciosas são atividades consideravelmente relacionadas (3). Apesar dos esforços da Organização Mundial da Saúde, que em 1995 iniciou uma campanha para erradicação da silicose mundialmente até 2030, a doença continua sendo uma preocupação internacional (3). Mais de meio milhão de casos de silicose foram relatados entre 1991 e 1995 na China, e mais de 10.000 mortes em três décadas em decorrência da silicose foram relatadas em mineiros sul-africanos (3). Recentemente, surtos de pneumoconiose no setor de mineração nos Estados Unidos e Austrália reforçam que, mesmo em países desenvolvidos, é preciso manter vigilância constante em relação aos níveis de exposição à sílica (3).

A silicose pode ser classificada por tempo de exposição e pela quantidade inalada de sílica até o início de desenvolvimento da doença (2). A forma crônica é a mais comum, ocorrendo após 15 a 20 anos de exposição moderada a baixa à sílica cristalina respirável (1). A forma acelerada ocorre após 5 a 10 anos de alta exposição e a forma aguda ocorre após alguns meses ou até 5 anos de exposição à concentrações extremamente altas de sílica, sendo a forma mais grave (1). A fisiopatologia da silicose envolve deposição de partículas de sílica nos alvéolos e sua fagocitose por macrófagos, desencadeando resposta inflamatória que leva a proliferação de fibroblastos e produção de colágeno, culminando com a fibrose nodular característica (2). Uma recente revisão epidemiológica de fatores ambientais em doenças autoimunes humanas concluiu que a exposição à sílica cristalina contribui para o desenvolvimento de uma série de doenças, incluindo Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), Artrite Reumatóide (AR), Esclerose Sistêmica (ES), Síndrome de

Sjögren (SS) e vasculite relacionada a anticorpos anti-citoplasma de neutrófilo (ANCA) (1).

Neste trabalho, apresentamos uma série de casos relacionando silicose com doenças autoimunes, em pacientes acompanhados no ambulatório do Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Cassiano Antonio Moraes (HUCAM).

2 RELATO DE CASO 1

A.F.O. 49 anos, sexo masculino, apresentava história de atuação profissional em jateamento de areia durante 8 anos. Recebeu diagnóstico de silicose pulmonar em 2002, baseado em história ocupacional, quadro de dispneia aos médios esforços e tosse crônica produtiva, além de tomografia computadorizada (TC) de tórax mostrando fibrose pulmonar e biópsia pulmonar apresentando partículas de sílica à luz polarizada. Após 15 anos evoluiu com poliartralgia inflamatória de mãos, punhos e cotovelos, fenômeno de Raynaud, espessamento cutâneo e edema em mãos, disfagia para sólidos e perda ponderal de 15% do peso em 3 anos. Exames laboratoriais mostraram sorologias negativas para Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) e hepatites B e C, Velocidade de Hemossedimentação (VHS) pouco elevado (37 mm/h), Fator Anti-nuclear (FAN) positivo em títulos de 1/640 e padrão nuclear pontilhado grosso, fator reumatoide positivo (53 U/ml), anti-CCP fracamente positivo (34 U/ml), anti-RNP positivo (174 U/ml), anti-SCL70 não reagente. Nova TC de tórax mantendo fibrose, desta vez com ectasia do tronco da artéria pulmonar (3,5 cm). Espirometria apresentou distúrbio ventilatório misto grave. Endoscopia digestiva alta revelou esofagite distal leve não erosiva. Seriografia de esôfago apresentou retenção de contraste nas valéculas, segmento de redução do calibre na transição dos terços médio e superior do esôfago, os demais segmentos levemente ectasiados. Raio-x de mãos e punhos e ultrassom de punhos sem erosões ou sinais de artrite. Capilaroscopia compatível com padrão SD em fase avançada de esclerose sistêmica ou síndromes de sobreposição com esclerodermia.

3 RELATO DE CASO 2

A.P.S., 46 anos, sexo masculino, previamente hipertenso e hipotireoideo, atuou profissionalmente em jateamento de areia durante 1 ano e em montagem de vidro durante 10 anos a partir de 2005. Em 2008 iniciou quadro de poliartrite, alopecia, fotossensibilidade, rash malar, úlceras orais, anasarca e derrame pleural bilateral. Exames complementares mostraram FAN positivo em títulos 1/2160 e padrão nuclear

homogêneo, anti-DNA positivo (1/160), consumo de complemento sérico, exame simples de urina com hematúria dismórfica e presença de proteína, proteinúria de 24 horas de 8356 mg e biópsia renal compatível com nefrite lúpica com componentes de classes III e IV. Anticorpos anti-RO, anti-LA, anti-SM e anti-RNP foram negativos. Em 2017, iniciou quadro de síndrome consumptiva e dispneia progressiva aos esforços. Realizou TC de tórax que revelou opacificações nodulares irregulares centro-lobulares principalmente em ápices, compatível com silicose, porém com presença de vidro-fosco em base direita, sem faveolamento, devendo-se excluir padrão de Pneumonia Intersticial Não Específica (PINE) assimétrico. Espirometria demonstrou distúrbio ventilatório restritivo de moderado a grave. Submetido à biópsia pulmonar em que foram encontrados granulomas hialinizados, alguns calcificados, contendo histiócitos com espículas refringentes à polarização, compatível com o diagnóstico de silicose pulmonar.

4 RELATO DE CASO 3

G.V., 67 anos, sexo masculino, previamente hipertenso, sem outras comorbidades conhecidas, tabagista de cachimbo desde os 20 anos de idade e etilista de longa data com consumo diário de destilados. Trabalhou durante 30 anos em extração de granito sem uso adequado de Equipamentos de Proteção Individual (EPIs). Em 2014 iniciou dispneia progressiva aos esforços e tosse crônica, realizada TC de tórax com padrão sugestivo de fibrose pulmonar. Foi submetido a biópsia pulmonar em 2015, a qual evidenciou padrão de Pneumonia Intersticial Usual (PIU) e partículas de sílica à luz polarizada, recebendo diagnóstico de silicose pulmonar. Ecocardiograma transtorácico evidenciou hipertensão arterial pulmonar associada (PSAP: 62 mmHg), teste de caminhada de seis minutos com dessaturação importante e espirometria revelou distúrbio ventilatório restritivo grave. Diante do achado tomográfico de PIU, paciente foi investigado sobre doença autoimune associada, em revisão de sistemas apresentou xerostomia e xerofthalmia. Investigação revelou fluxo salivar normal (5,348 ml em 15 minutos) e teste de Schimmer alterado (olho direito menor que 1 mm e olho esquerdo de 5mm), FAN reagente em títulos 1/640 e padrão nuclear pontilhado fino, anti-RO positivo em altos títulos (142U/ml). Biópsia de glândulas salivares menores apresentou área glandular de 28 mm² com 6 focos inflamatórios (Foco Score igual a 1), grau 4 de inflamação e presença de centro germinativo. Tal quadro histológico é compatível com sialoadenite linfocítica focal, cumprindo critérios diagnósticos de síndrome de Sjögren primária.

5 DISCUSSÃO

Os mecanismos pelos quais a exposição à sílica pode levar a autoimunidade não são completamente esclarecidos (1). Acredita-se que a deposição de partículas de sílica nos alvéolos pulmonares leve a ativação de macrófagos alveolares e processo de fagocitose, envolvendo a imunidade inata (2). O efeito tóxico da sílica sobre os macrófagos culmina na ruptura lisossômica e liberação de catepsina B, produção de espécies reativas de oxigênio e efluxo de potássio (4). Essas alterações promovem a liberação de Interleucina 1a (IL-1a), que ativa o Factor Nuclear Kappa B (NF-kb), levando a liberação de Interleucina 1b (IL-1b), Interleucina 18 (IL-18) e Interferon-gama (IFN- γ), impulsionando a inflamação pulmonar e a ativação do sistema imune adaptativo (5). Ocorre envolvimento de linfócitos T e B, com produção de anticorpos direcionados a auto-antígenos (5). Entretanto, processos de inflamação e fibrose pulmonar tem diferentes requisitos celulares (2). A inflamação pulmonar depende da IL-1 e do IFN- γ , que não são necessários à fibrose (6). Tanto a inflamação quanto a fibrose ocorrem independentes das células T (7), embora tratamento anti-CD4 mostre redução da fibrose (8). A Interleucina 10 (IL-10) ajuda a limitar a resposta inflamatória, mas amplifica a resposta fibrótica (9), devido à exacerbação da resposta Th2 e à produção de Interleucina 4 (IL-4) e interleucina 13 (IL-13) profibróticas (10). A inflamação aguda, mas não a inflamação crônica ou fibrose, requer Interleucina 17 (IL-17) (11).

A resposta inflamatória enfim pode resultar em hipergamaglobulinemia, produção de fator reumatóide, FAN e liberação de complexos imunes (5). Esses estados imunoestimuladores levam à poliartrite, desordens do tecido conjuntivo e vasculite (5).

A associação entre silicose e AR foi citada pela primeira vez em 1953 por Caplan, que descreveu um padrão radiográfico característico em mineiros de carvão com artrite reumatóide, posteriormente denominada síndrome de Caplan (12). Em seu manuscrito original, Caplan encontrou 13 casos com doença pulmonar nodular entre 51 indivíduos com AR em cerca de 14.000 requerentes de benefício por incapacidade (13). Ele também observou associação entre AR e fibrose pulmonar, presente em cerca de 90% de pacientes com AR, mas apenas em cerca de 30% de todos os homens (13). Em 2002 uma metanálise de 242 casos de AR expostos à sílica indicou que o risco de doença para indivíduos expostos era três vezes maior do que nos indivíduos não expostos (3,43; IC95% 2,25-5,22) e o risco parecia ser maior nos homens (14). A maioria dos indivíduos com síndrome de Caplan é fator reumatóide positivo (cerca de 70%), que também é encontrado em até 25% dos pacientes com silicose independentemente da presença de AR (15). O quadro

pulmonar na síndrome de Caplan costuma ser menos sintomático e com menores alterações em testes de função pulmonar, causando menos distúrbio restritivo do que é observado em pacientes com fibrose pulmonar não associada à AR (16).

A relação entre exposição à sílica e ES é mais rara, e foi Bramwel em 1914 quem relatou pela primeira vez a ocorrência de esclerodermia em ocupações associadas à exposição à sílica (17). Em 1957 Erasmus descreveu a coocorrência de silicose e esclerose em garimpeiros, dando origem a denominação síndrome de Erasmus (17). Em 2010, uma metanálise de 16 estudos abordou a associação entre ES e exposição ocupacional à sílica, observando um risco relativo de 3,02 (IC 95% 1,24-7,35) de homens expostos à sílica desenvolverem ES (18). Além de ser mais comum em homens, ao contrário da ES idiopática, a relacionada à sílica tem maior predisposição ao envolvimento pulmonar, positividade do anticorpo anti-Scl70, maior gravidade e menor sobrevida (19).

A primeira descrição de LES associado à silicose foi um relato de quatro jateadores de lápides masculinos com silicose aguda em 1977 (20). Outro estudo envolvendo 50 trabalhadores (predominantemente mulheres) expostos à altos níveis de sílica em um pó utilizado em limpeza, mostrou uma prevalência geral de LES em torno de 16% (21). Da mesma forma, altas taxas de autoimunidade foram descritas em uma série de 15.000 mineiros, com 28 casos definidos e 15 casos prováveis de LES (22). Um estudo caso-controle de 265 pacientes com LES observou uma maior frequência de exposição à sílica e estimou que uma exposição média a alta à sílica de qualquer duração foi associado à risco três vezes maior de desenvolver LES (23). O LES associado à silicose foi clinicamente e imunologicamente indistinguível do LES idiopático, exceto quanto à predominância do sexo masculino e à idade de início mais tardia. Além disso, só existe vínculo reconhecido do LES com casos agudos ou acelerados de silicose (24).

A associação entre exposição à sílica e desenvolvimento de SS é pouco descrita e não há estudos determinando prevalência da associação à silicose pulmonar. Em 1992 Koeger et. al. relatou pioneiramente na França um caso de SS associada à artrite reumatóide após exposição prolongada à sílica, conferindo provável caráter secundário à SS relatada (25). Em 1993 Sanchez-Roman et al. estudou 50 pessoas com histórico de exposição ocupacional à sílica, revelando processo imune em 64% dos casos; dentre eles, três casos de SS primária e seis casos de SS secundária foram descritas, desenvolvidas após um tempo de exposição médio de 6,1 anos (21). Em 1995 Koeger et al. estudou pacientes com doenças do tecido conjuntivo, sendo 24 casos com exposição à sílica e 740 casos não relacionados a esta exposição (23). Dos 24 pacientes expostos, 22 apresentavam

SS secundária, revelando que tal síndrome foi significativamente mais frequente entre os pacientes com exposição à sílica (23). Não foram encontrados estudos comparando manifestações clínicas e prognóstico entre a SS associada à exposição a sílica e a não associada.

A silicose é por si só um fator de piora da morbimortalidade e quando associada a doenças autoimunes aumenta o impacto negativo em âmbito público e individual. Desta forma, é fundamental que instituições de ensino e saúde e governos motivem-se quanto a importância de ações de educação em saúde no ambiente laboral, especialmente o uso adequado de EPIs, buscando promover qualidade de vida e prevenir o adoecimento (26).

Além disso, destacando o vínculo entre exposição ocupacional à sílica e doenças autoimunes o presente estudo proporciona um lembrete sobre a importância da abordagem da história ocupacional no atendimento médico, especialmente de pacientes do sexo masculino que desenvolvem doenças autoimunes.

6 CONCLUSÃO

A exposição ambiental tem papel relevante no desenvolvimento da autoimunidade. Neste contexto, a exposição ocupacional à sílica é fator de risco não só para o desenvolvimento de silicose pulmonar como também de doenças autoimunes, associação que aumenta a morbimortalidade. A literatura é escassa quanto às doenças autoimunes associadas a silicose, principalmente sobre diferenças clínicas e prognósticas nas formas associadas a sílica em relação às idiopáticas. De todo modo, destaca-se a importância da prevenção da exposição ocupacional de risco e da abordagem sistemática da história laboral na prática médica.

REFERÊNCIAS

1. Pollard KM. Silica, Silicosis, and Autoimmunity. *Front. Immunol.* 2016;7:97.
2. Hoy RF, Chambers DC. Silica-related diseases in the modern world, *Allergy.* 2020;00:1–13.
3. Barnes H, Goh NSL, Leong TL, Hoy R. Silica-associated lung disease: An old-world exposure in modern Industries. *Respirology.* 2019; 24: 1165–1175.
4. Miller FW, Alfredsson L, Costenbader KH, Kamen DL, Nelson LM, Norris JM, et al. Epidemiology of environmental exposures and human autoimmune diseases: findings from a National Institute of Environmental Health Sciences Expert Panel Workshop. *J Autoimmun* (2012) 39:259–71.
5. Steenland K, Goldsmith DF. Silica Exposure and Autoimmune Diseases. *American Journal of Industrial Medicine.* 1995; 28:603-608.
6. Re SL, Giordano G, Yakoub Y, Devosse R, Uwambayinema F, Couillin I, et al. Uncoupling between inflammatory and fibrotic responses to silica: evidence from MyD88 knockout mice. *PLoS One.* 2014; 9:99383.
7. Beamer CA, Migliaccio CT, Jessop F, Trapkus M, Yuan D, Holian A. Innate immune processes are sufficient for driving silicosis in mice. *J Leukoc Biol.* 2010; 88:547–57.
8. Barbarin V, Arras M, Misson P, Delos M, McGarry B, Phan SH, et al. Characterization of the effect of interleukin-10 on silica-induced lung fibrosis in mice. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2004; 31:78–85.
9. Huaux F, Louahed J, Hudspith B, Meredith C, Delos M, Renauld JC, et al. Role of interleukin-10 in the lung response to silica in mice. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1998; 18:51–9.
10. Barbarin V, Xing Z, Delos M, Lison D, Huaux F. Pulmonary overexpression of IL-10 augments lung fibrosis and Th2 responses induced by silica particles. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2005; 288:L841–8.
11. Lo Re S, Dumoutier L, Couillin I, Van Vyve C, Yakoub Y, Uwambayinema F, et al. IL-17A-producing gammadelta T and Th17 lymphocytes mediate lung inflammation but not fibrosis in experimental silicosis. *J Immunol.* 2010; 184:6367–77.
12. Schreiber AJ, Koschel BD, Kekow CJ, Waldburg NA, Goette AD, Merget RE. Rheumatoid pneumoconiosis (Caplan's syndrome). *European Journal of Internal Medicine.* 2010;168–172.
13. Caplan A. Certain unusual radiological appearances in the chest of coal-miners suffering from rheumatoid arthritis. *Thorax.* 1953;8:29–37.
14. Khuder SA, Peshimam AZ, Agraharam S. Environmental risk factors for rheumatoid arthritis. *Rev Environ Health.* 2002;17(4):307-315.

15. Wagner J, McCormick J. Immunological investigations of coal workers' disease. *J R Coll Physicians* 1967;2:49–56.
16. Payne RB. Serum protein fractions in rheumatoid pneumoconiosis without arthritis. *J Clin Pathol.* 1962;15:475–7.
17. Erasmus LD. Scleroderma in goldminers on the Witwatersrand with particular reference to pulmonary manifestations. *S Afr J Lab Clin Med.* 1957; 3:209–231
18. McCormic ZD, Khuder SS, Aryal BK, Ames AL, Khuder SA. Occupational silica exposure as a risk factor for scleroderma: a meta-analysis. *Int Arch Occup Environ Health.* 2010;83(7):763-769.
19. Decker ED, Vanthuyne M, Blockmans D, Houssiau F, Lenaerts J, et al. High prevalence of occupational exposure to solvents or silica in male systemic sclerosis patients: a Belgian cohort analysis. *Clinical Rheumatology.* 2018
20. Suratt PM, Winn WC Jr, Brody AR, Bolton WK, Giles RD. Acute silicosis in tombstone sandblasters. *Am Rev Respir Dis* 1977;115:521–529.
21. Sanchez-Roman J, Wichmann I, Salaberri J, Varela JM, Nuñez-Roldan A. Multiple clinical and biological autoimmune manifestations in 50 workers after occupational exposure to silica. *Ann Rheum Dis* 1993;52:534–538.
22. Conrad K, Mehlhorn J, Lüthke K, Dörner T, Frank KH. Systemic lupus erythematosus after heavy exposure to quartz dust in uranium mines: clinical and serological characteristics. *Lupus* 1996;5:62–69.
23. Koeger AC, Lang T, Alcaix D et al. Silica-associated connective tissue disease. A study of 24 cases. *Medicine (Baltimore).* 1995;74:221–237.
24. Lucas CD, Amft N, Reid PT. Systemic lupus erythematosus complicating simple silicosis. *Occupational Medicine.* 2014;64:387–390.
25. Koeger AC, Marre JP, Rozenberg S, Gutmann L, Bourgeois P. Maladies auto-immunes aprbs expositions inhabituelles a la silice ou aux silicones. *Ann Mdd Interne* 1992;3:165-70
26. Anjos MM, Ferraz RRN, Tozzo PEG. Implementation of education actions to reduce health aggresses in workers of a cooper ative of recyclable materials in Sao Paulo –SP, Brazil. *Brazilian Journal of Development.* 2020;6/9: 64570-64587.