

CENTRO UNIVERSITÁRIO DO SUL DE MINAS
BIOMEDICINA
GIULIA MARIA DE CASTRO BANI

**AVALIAÇÃO DAS DOSAGENS DE IMUNOGLOBULINAS E PROTEÍNAS DO
COMPLEMENTO EM INDIVÍDUOS EXPOSTOS À SÍLICA**

Varginha
2011

GIULIA MARIA DE CASTRO BANI

**AVALIAÇÃO DAS DOSAGENS DE IMUNOGLOBULINAS E PROTEÍNAS DO
COMPLEMENTO EM INDIVÍDUOS EXPOSTOS À SÍLICA**

Monografia apresentada ao curso de Biomedicina do Centro Universitário do Sul de Minas – UNIS/MG, como pré-requisito para obtenção do grau de Bacharel pela Banca Examinadora composta pelos membros: Thiago Franco Nasser, Amilton Marques e Fransérgio Francisco dos Santos.

Aprovado em / /

Prof. Ms. Thiago Franco Nasser

Prof. Ms. Amilton Marques

Prof. Ms. Fransérgio Francisco dos Santos

OBS.:

Dedico este trabalho a Deus, fonte da vida e fonte das minhas inspirações, aos professores e colaboradores que me ajudaram com a realização deste trabalho, aos trabalhadores de mineradora de São Thomé das Letras e a empresa Biotécnica.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por ter alcançado os meus objetivos acadêmicos no desenvolvimento deste trabalho.

Aos meus professores: Thiago Nasser, Amilton Marques, Karen Shelen e ao coordenador Fransérgio e aos demais funcionários do Centro Universitário do Sul de Minas.

À Empresa Biotécnica por ter doado todos os Kits Imunológicos para o desenvolvimento do trabalho.

À todos os trabalhadores da Mineradora de São Thomé das Letras que aceitaram a participar do projeto de pesquisa.

À Patrícia Geissler Prince Coelho e as alunas Jordana Cristina Oliveira e Amanda Nogueira.

À minha família: meu pai Dêni e minha mãe Sueli pelo incentivo, apoio e compreensão, durante os 4 anos de minha graduação, ao meu namorado Luis Filipe por ser meu auxílio nos momentos em que mais precisei, a minha irmã Samanta e a todos os meus amigos e familiares.

A todos, o meu muito obrigada!

“Jamais considere seus estudos como uma obrigação, mas como uma oportunidade invejável para aprender a conhecer a influência libertadora da beleza do reino do espírito, para seu próprio prazer pessoal e para proveito da comunidade à qual seu futuro trabalho pertencer”.

Albert Einstein

RESUMO

A silicose é uma das pneumoconioses de maior prevalência e importância, sendo uma doença irreversível e sem tratamento específico. A doença está relacionada a certos tipos de ocupação em que há elevada concentração de sílica na forma cristalina ou dióxido de silício, no ambiente de trabalho. A forma de diagnóstico da doença é feita através de laudos radiológicos, sendo marcado pela presença de nódulos silicóticos no trato pulmonar. Esta doença pode aparecer tanto após 20 anos de exposição à sílica, quanto a meses de exposição maciça, ocasionando inúmeros transtornos aos indivíduos, principalmente a perda da elasticidade pulmonar, resultando na incapacidade de trabalhar. O objetivo deste trabalho foi avaliar o perfil de imunoglobulinas do tipo IgA, IgG e IgM, bem como proteínas do complemento C3 e C4 pelo método de imunoturbidimetria, em trabalhadores de mineradora localizado na cidade de São Thomé das Letras, uma cidade que possui como principal atividade a exportação de quartzo. Diante dos resultados, foi possível averiguar a elevação de imunoglobulinas em alguns dos trabalhadores, bem como uma pequena taxa de variação nas dosagens em mg/dL de proteínas do sistema complemento, sendo possível caracterizar achados clínicos que comprovem a associação da exposição à sílica com aumento das gama-globulinas, o que sugere a ligação da silicose com as doenças auto-imunes.

Palavras-chave: Silicose. Imunologia. Doenças auto-imunes.

ABSTRACT

The silicosis is a of pneumoconiosis higher prevalence and importance, is an irreversible disease and no specific treatment. The disease is related to certain types of occupations in which there is high concentration of silica in crystalline form or silicon dioxide, in the workplace. The form of diagnosis the disease is made through radiology reports, being marked by the presence of fibrotic nodules in the pulmonary tract. This disease can appear either after 20 years of exposure to silica, as the month of massive exposure, causing many inconvenience to individuals, particularly the loss of lung elasticity, resulting in an inability to work. The objective of this study was to evaluate the profile of immunoglobulin's IgA, IgG and IgM, and complement proteins C3 and C4 by the method of immunoturbidimetry, in mining workers in the city of São Thomé das Letras, a city that has as main activity is the export of quartz. Considering the results, we could determine the elevation of immunoglobulin's in some workers, as well as a small rate variation in dose in mg/dL protein of the complement system, is possible to characterize clinical findings demonstrating the association of silica exposure with increased gamma-globulins which suggests the connection with silicosis and autoimmune diseases.

Key words: *Silicosis. Immunology. Autoimmune diseases.*

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 01 - Representação da fisiopatologia da silicose	36
Figura 02 - Silicose avançada vista na transecção do pulmão.....	37
Figura 03 - Nódulos silicóticos colagenosos coalescentes.....	38
Figura 05 - Achados radiológicos na silicose	39

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 01 – Dosagens do complemento C3.....	41
Gráfico 02 – Dosagens do complemento C4.....	41
Gráfico 03 – Dosagens da imunoglobulina IgA.....	42
Gráfico 04 – Dosagens da imunoglobulina IgG.....	42
Gráfico 05 – Dosagens da imunoglobulina IgM.....	43

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 PULMÃO	13
2.1 Caracterização do interstício pulmonar	14
2.2 Respiração pulmonar	14
3 FUNÇÕES NÃO RESPIRATÓRIAS EXERCIDAS PELOS PULMÕES.....	17
3.1 Remoção de partículas	17
3.1.1 Líquido periciliar.....	19
3.1.2 Camada de muco.....	19
3.1.3 Cilios.....	19
3.2 Composição celular das vias aéreas.....	20
4 SISTEMA DE DEFESA IMUNE PULMONAR.....	22
4.1 Células do sistema imune adaptativo.....	22
4.1.1 Linfócitos.....	23
4.1.2 Imunoglobulinas	24
4.2 Células do sistema imune inato.....	24
4.2.1 Células Natural Killer (NK).....	24
4.2.2 Células dendríticas e macrófagos alveolares.....	25
4.2.3 Proteínas do sistema complemento.....	26
5 AERODISPERSÓIDES.....	28
6 PNEUMOCONIOSES.....	30
7 SILICOSE.....	31
7.1 Epidemiologia.....	31
7.1.1 Silicose aguda.....	32
7.1.2 Silicose acelerada (subaguda).....	32
7.1.3 Silicose crônica.....	33
7.2 Patogênese.....	33
7.3 Fisiopatologia.....	35
7.3.1 Morfologia da doença.....	36
8 DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO.....	39

9 MATERIAIS E MÉTODOS.....	40
9.1 Obtenção das amostras biológica.....	40
9.3 Procedimento técnico.....	40
10 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	41
11 CONCLUSÃO.....	45
REFERÊNCIAS	46
APÊNDICE A – Termo de consentimento livre e esclarecido.....	48
ANEXO A – Parecer 002/2011 Comitê de ética	50

1 INTRODUÇÃO

São Thomé das Letras é uma cidade turística, localizada na região do sul de Minas Gerais. A cidade possui cerca de 6 655 habitantes (IBGE, 2007?) sendo a principal exportadora de quartzo do Brasil.

A mineração, principal atividade desempenhada no município, é a responsável por gerar toneladas de pó de pedra e sílica. Essas micro partículas de sílica, dentre outras relacionadas à mesma matéria prima, são conhecidas como aerodispersóides (partículas muito pequenas) que, uma vez inalados, se depositam em várias localidades do sistema respiratório, causando diversas reações alérgicas que, futuramente, podem gerar uma doença irreversível, chamada Silicose. Além de ser a mais antiga, a silicose pela sua patogenicidade e evolução clínica juntamente com ausência de tratamento específico é considerada a mais grave das pneumoconiose (ZINSKID, 1976; MENDES, 1978, 1979, 1986 apud OLIVEIRA, 1998), constituindo um grande problema de saúde pública no Brasil.

Para que ocorra a instalação da doença, é necessário que haja um bom tempo de exposição à sílica. Uma vez relatada, a doença, de acordo com a intensidade do dano causado no trato respiratório, ocasiona sintomas como: emagrecimento, falta de ar, tosse, expectoração, dores nas costas e principalmente incapacidade de trabalhar. Porém, outros fatores envolvem a patogenicidade da silicose, como as características do hospedeiro, no que condiz aos determinantes genéticos que influenciam o “clearance” mucociliar e as funções dos macrófagos alveolares (OLIVEIRA, 1998).

A silicose pode aparecer tanto após 20 anos de exposição à sílica (forma crônica) quanto a meses de exposição maciça (forma aguda), porém, já existem uma terceira classificação da doença: a forma acelerada (subaguda), caracterizada pela presença de alterações radiológicas na região pulmonar, aproximadamente após cinco anos de exposição.

Além da silicose, o indivíduo pode desenvolver outra doença de origem auto imune, pela possibilidade de haver uma ligação entre a exposição ocupacional à poeira cristalina, com reações imunológicas desencadeadas por sua inalação (SANCHEZ-ROMAM et al, 1993 apud SOUZA et al, 2005).

O objetivo deste trabalho foi analisar as dosagens de imoglobulinas (IgA, IGg e IgE) e proteínas do sistema complemento (C3 e C4), em trabalhadores de mineradora, localizada na cidade de São Thomé das Letras, através da e avaliação imunológica laboratorial pelo método de imunoturbidimetria.

2 PULMÃO

O pulmão é um dos principais órgãos que constitui o sistema respiratório, apresentando uma anatomia e fisiologia bastante diversificada, sendo responsável por promover as trocas gasosas, permitindo que o oxigênio passe do ar ao sangue venoso e permitir a retirada do dióxido de carbono, funcionando como barreira primária entre o meio exterior e interior ao organismo (papel importante na defesa imunológica), além de ser um órgão metabólico, capaz de sintetizar e metabolizar numerosos compostos (CLOUTIER; THRALL, 2009).

“Devido às divisões do pulmão e aos sítios serem designados por suas localizações anatômicas [...], é essencial compreender a anatomia pulmonar para relacionar clinicamente a fisiologia respiratória com a fisiopatologia.” (CLOUTIER; THRALL, 2009, p. 417).

Na região torácica existem dois pulmões: pulmão direito, que é dividido em três lobos (superior, intermediário e inferior) separados por duas físsuras interlobulares (oblíquo e horizontal) e o pulmão esquerdo: dividido em dois lobos (superior, incluindo a língua e inferior) divididos por uma físsura oblíqua. O pulmão esquerdo é menor do que o pulmão direito, sendo que o tronco do brônquio principal é mais vertical e diretamente alinhado a traquéia, em se comparando com o esquerdo. Por tal motivo, a aspiração de material estranho, como vômito, sangue e corpos estranhos, tendem a entrar mais no pulmão direito do que no esquerdo. Os pulmões são recobertos por uma membrana delgada, denominada pleura visceral, sendo encapsuladas por outra membrana da mesma característica, porém, recebe o nome de pleura parietal. Além de revestirem os pulmões, a interface entre essas membranas permitem o deslizamento suave dos pulmões enquanto se expandem no tórax, durante a respiração pulmonar (CLOUTIER; THRALL, 2009; HUSAIN; KUMAR, 2005).

No interior de ambos os pulmões, há presença dos brônquios, bronquíolos e das unidades respiratórias, que são originárias através da ramificação da traquéia, ou seja, esta se bifurca em dois brônquios principais (direito e esquerdo), que por sua vez, se ramificam em brônquios lombares, que se dividem nos brônquios segmentares. Estes brônquios segmentares, à medida que se dividem, vão dar origem em ramos de calibre menor (bronquíolos), até chegarem aos alvéolos. A unidade funcional anatômica do pulmão é caracterizada pelos brônquios segmentares, diferente da unidade básica fisiológica do pulmão, isto é, a unidade respiratória, responsável pela ocorrência das trocas gasosas, sendo

caracterizada pela presença dos bronquíolos respiratórios, ductos alveolares e alvéolos (CLOUTIER; THRALL, 2009).

2.1 Caracterização do interstício pulmonar

O interstício pulmonar, também denominado de espaço intersticial, é composto de músculo liso, vasos linfáticos e capilares, tecido conjuntivo, dentre outras células. Caracteristicamente, o interstício pulmonar em situações fisiológicas, apresenta-se com um espaço muito pequeno, porém, em condições patológicas, esse pequeno espaço pode-se distender e se alargar, devido ao influxo de células inflamatórias e fluido de edema resultantes do processo patogênico. Além da mudança na estrutura anatômica, a patologia pulmonar pode interferir em uma das principais funções exercida pelos pulmões, especificamente nos alvéolos, que é a impossibilidade de realizar as trocas gasosas (CLOUTIER; THRALL, 2009).

Na região intersticial dos pulmões, há células proeminentes, capazes de sintetizar substâncias essenciais para a manutenção pulmonar. Um exemplo são os Fibroblastos, células que possuem a capacidade de sintetizar colágeno e elastina, proteínas localizadas na região extracelular, que tem como finalidade formar a matriz e compor a fisiologia pulmonar. Outro exemplo é a presença de Colágeno e Elastina. Este é o principal contribuinte para a retração elástica do pulmão e aquele, o principal componente estrutural do pulmão que permite a limitar a extensão pulmonar. O tecido conjuntivo que constitui as vias aéreas pulmonares é formado por cartilagem, responsável por circuncidar 80% da traquéia. Além da cartilagem, o epitélio respiratório repousa sobre faixas espirais de musculatura lisa que podem se dilatar e contrair em resposta a estímulos químicos ou mecânicos (CLOUTIER; THRALL, 2009).

2.2 Respiração pulmonar

“O oxigênio e o dióxido de carbono movimentam-se entre o ar e o sangue por difusão simples, isto é, de uma zona de pressão parcial alta para uma baixa, assim como a água corre morro abaixo [...]” (WEST, 2002, p. 1).

O ar inspirado é conduzido para os pulmões, através das vias aéreas condutoras, que são constituídas pelos brônquios, desde os originados pela divisão da traquéia (brônquios principais direito e esquerdo) como pela sua ramificação até a formação dos bronquíolos terminais, os quais são as menores vias aéreas em se comparando com os alvéolos.

As trocas gasosas ocorrem na zona respiratória, ou seja, na região alveolada do pulmão, que são formados pelos bronquíolos respiratórios (oriundos da divisão dos bronquíolos terminais), que são inteiramente revestidos com os alvéolos, ocupando a maior parte do pulmão, sendo seu volume cerca de 2,5 a 3 litros (WEST, 2002). Especificamente, as trocas de gases ocorrem na rede alvéolo-capilar, uma malha constituída por redes de capilares e alvéolos. O O_2 e CO_2 se difundem passivamente através da barreira que se encontra entre o gás nos alvéolos e os eritrócitos, formada por células epiteliais alveolares do tipo I, células endoteliais dos capilares e pelas membranas basais das respectivas células. A difusão dos gases é direcionada para o interior do plasma e das células vermelhas do sangue. As hemácias possuem a capacidade de passar através da rede, por um tempo inferior a 1 segundo, tempo este suficiente para a troca gasosa de CO_2 e O_2 (CLOUTIER; THRALL, 2009).

O pulmão possui dois suprimentos sanguíneos separados, formados pela circulação pulmonar e circulação brônquica. Na circulação pulmonar, o sangue desoxigenado é direcionado do ventrículo direito para as unidades de troca gasosa, para a remoção de CO_2 e posterior oxigenação, antes que o sangue seja retornado ao átrio esquerdo e distribuído para todo o organismo. Já na circulação brônquica, o sangue oxigenado se direciona para o parênquima pulmonar através da aorta, promovendo nutrição ao parênquima (CLOUTIER; THRALL, 2009).

O processo de respiração começa com o ato da inspiração, que é desencadeada pela contração do diafragma (principal músculo da respiração, capaz de separar a cavidade torácica da cavidade abdominal).

[...] ao se contrair, o diafragma se desloca para a cavidade abdominal deslocando o abdome para fora e criando pressão negativa no interior do tórax. A abertura da **glote** nas vias aérea superiores, abre uma via que conecta o mundo exterior ao sistema respiratório. Como os gases fluem da maior para menor pressão o ar se move para os pulmões, vindo do meio externo [...] O volume do pulmão aumenta na inspiração, e o oxigênio é levado para o pulmão enquanto, durante a expiração, o diafragma se relaxa, a pressão no tórax aumenta e o dióxido de carbono e outros gases fluem, passivamente, para fora dos pulmões. (CLOUTIER; THRALL, 2009, p. 424, grifo do autor).

No processo de inspiração do ar, há um aumento significativo da cavidade torácica, ocasionado pela contração do diafragma e pela ação dos músculos intercostais, que levantam

as costelas, permitindo o aumento da área transversal do tórax, sendo que esse aumento da cavidade facilita que o ar seja puxado para o interior dos pulmões. Sendo assim, o ar inspirado flui para baixo até aos bronquíolos terminais por fluxo em volume. Vale ressaltar que a área de secção transversal das vias aéreas é tão grande em razão das numerosas ramificações existentes, que a velocidade extrema do ar diminui. Por esta razão, a poeira inalada freqüentemente instala-se na região dos bronquíolos terminais (WEST, 2002, p. 6).

3 FUNÇÕES NÃO RESPIRATÓRIAS EXERCIDAS PELOS PULMÕES

A principal função dos pulmões é a realização das trocas gasosas: retirada do gás carbono das células, promoverem a nutrição e oxigenação do organismo. Porém, este órgão é capaz de desempenhar outras funções importantes, como conferir a proteção da parte interna do corpo em relação ao meio externo, além de atuar na metabolização de diversas substâncias vasoativas.

Para lidar com a inalação de substâncias estranhas o sistema respiratório e em particular as vias aéreas, desenvolveram um sistema de remoção das partículas inaladas, bem como mecanismos imunes adaptativos e inatos especializados, para conferir proteção ao organismo frente a materiais estranhos que são inalados e depositados no trato pulmonar.

3.1 Remoção de partículas

O pulmão, segundo West (2002, p. 10), “apresenta uma superfície corporal cada vez mais hostil, com uma área de superfície de 50 a 100 metros quadrados” e, por ser uma área de grande extensão, milhares de partículas são interiorizadas através da inspiração.

As partículas grandes são retidas no nariz e já as partículas menores que se depositam nas vias aéreas condutoras sendo removidas por um movimento denominado “escalada de muco”, o qual se adere à partícula inspirada, sendo expelidos pelas células ciliadas até a epiglote, onde serão deglutidos (WEST, 2002).

Quando micro partículas (aerodispersóides) são inalados e depositados no trato pulmonar inferior, estas são removidas por um sistema especializado, denominado sistema de depuração mucociliar. Este sistema é composto por três principais etapas e mecanismos de remoção de partículas, tais como: duas fases líquidas conhecidas como fase sol (**líquido periciliar**), fase gel (**camada de muco**) e os cílios, como mencionados acima. (CLOUTIER; THRALL, 2009). Para que a depuração das partículas inaladas ocorra de maneira satisfatória, é necessário que haja atividade ciliar, ou seja, cílios que se movam ritmicamente sob condições normais, e que haja um balanço apropriado entre o líquido periciliar e o muco.

A deposição de partículas nos pulmões dependem de 4 fatores:

a) Tamanho das partículas inaladas;

- b) Densidade da partícula;
- c) Distância percorrida no processo de inspiração e,
- d) Umidade relativa do ar.

De acordo com os fatores relacionados à remoção de substâncias inaladas, o tamanho, a densidade das partículas e o diâmetro das vias aéreas, são os principais fatores que influenciam na deposição de partículas nas vias pulmonares, sendo que, partículas maiores se depositam por **impactação** nas vias nasais e não penetram o trato respiratório inferior; partículas menores (0,2 a 2 μm) se depositam por **sedimentação** secundária à gravidade, sendo que nestes locais o fluxo de ar é mais lento. Já a deposição de partículas que possuem formas alongadas, como por exemplo, os cristais de sílica, o processo se dá por **intercepção**, pois, quando este material entra em contato com a camada de célula ou de muco, a deposição é facilitada, porque o centro de gravidade das partículas alongadas está em conformidade com o fluxo de ar (CLOUTIER; THRALL, 2009).

Ao contrário do que ocorre com partículas maiores, a densidade das partículas pequenas não influencia na sua difusão nas vias aéreas superiores, pois, quanto menor o tamanho da partícula, maior é a deposição por difusão.

É importante ressaltar que os alvéolos não possuem cílios e nem transporte mucociliar e, quando partículas menores entram em contato com estas unidades respiráveis, a remoção destas se faz através do processo de fagocitose exercido por grandes células errantes, chamadas de macrófagos. Os macrófagos migram pelos alvéolos e englobam os materiais depositados, estranhos ao lúmen das vias aéreas, bem como materiais degradados. A duração da matéria fagocitada no interior dos macrófagos alveolares é rápida, tendo em média uma duração inferior a 24 horas. Para que a remoção seja completa, o material estranho é removido dos pulmões através da via linfática ou pelo fluxo sanguíneo (WEST, 2002; CLOUTIER; THRALL, 2009).

A velocidade de depuração pode durar de minutos a horas, porém, quanto mais tempo o material inalado permanecer nas vias aéreas, em razão de sua lenta depuração, maior será a probabilidade de lesionar o trato pulmonar.

3.1.1 Líquido periciliar

“A camada de líquido periciliar é composta de líquido seroso não viscoso, produzido por transporte iônico ativo, realizado pelas células do epitélio colunar ciliado pseudoestratificado que revestem as vias aéreas.” (CLOUTIER; THRALL, 2009, p. 481).

O líquido periciliar possui uma profundidade cerca de 5 a 6 μm e, os compostos responsáveis por manter seu nível normal são o Cloreto (Cl^-) e Sódio (Na^+), sendo que este é absorvido e aquele é secretado pelas células epiteliais das vias aérea. A importância de manter a profundidade normal deste líquido, esta correlacionado com o batimento rítmico dos cílios e com a depuração mucociliar, pois, ao manter a estrutura normal do líquido periciliar, os cílios e o processo de remoção de partículas inaladas funcionam normalmente (CLOUTIER; THRALL, 2009).

3.1.2 Camada de muco

A camada de muco encontra-se localizada sobre o líquido periciliar, sendo composta por uma mistura de macromoléculas e eletrólitos, sendo que 95% a 97% de sua constituição é água. Esta camada é responsável por captar as substancias que são inaladas, pelo fato de estar constantemente em contato com o ar inalado.

3.1.3 Cílios

Os cílios possuem a capacidade de executar quase 1000 batimentos por minuto, formado por um ritmo ondulante e bifásico característico (denominado de metacronismo). Seu batimento bifásico é caracterizado da seguinte maneira: quando os cílios batem para frente, suas pontas estendem-se para a região superior, fazendo com que o mesmo penetre a camada de muco viscoso, movendo o muco e as partículas nele aprisionadas. Na fase de retorno do movimento ciliar, isto é, quando os cílios se movimentam para o lado oposto, estes libertam o muco e retornam totalmente para a camada do citoplasma (CLOUTIER; THRALL, 2009).

Aproximadamente, existem 250 cílios em cada célula do epitélio das vias aéreas. Os cílios em movimento transportam o muco e, por consequência, as partículas nele aderidas são direcionadas à orofaringe, onde o material exógeno é eliminado pela tosse ou pela deglutição (ALGRANTI, 2007, p.1336; CLOUTIER; THRALL, 2009).

3.2 Composição celular das vias aéreas

O pulmão é capaz de desencadear diversas reações frente a agentes agressores retidos em seu interior. Dentre as reações, pode-se destacar a ação de células imunes, bem como as células que compõem as próprias vias aéreas. Estas possuem um repertório bastante diversificado, sendo capaz de contribuir com a defesa pulmonar. Dentre as várias células, pode-se destacar:

- a) *Células ciliadas*: são células extremamente especializadas e são as mais freqüentes dos segmentos proximais das vias aéreas. Cada célula ciliada, na sua forma típica, possui aproximadamente 200 cílios, os quais possuem coordenação do batimento tanto intra como intercelular. Estas células são responsáveis por conferir motilidade ao aparelho mucociliar (ALGRANTI, 2007).
- b) *Células mucossecretoras*: são células responsáveis pela produção de secreção de mucina. Estas, quando são secretadas para a luz das vias aéreas, organizam-se sob a forma de um biopolímero, possuindo propriedades viscoelásticas que possuem perfeita interação com os cílios subjacentes. As mucinas apresentam um efeito citoprotetor, tanto no que diz respeito a barreira mecânica como pela presença de outros agentes em sua composição, como por exemplo, receptores pra microrganismos, imunoglobulinas, antioxidante e tampões orgânicos (ALGRANTI, 2007).
- c) *Células serosas*: são responsáveis pela maior parte dos componentes orgânicos que compõem o fluido que reveste internamente as vias aéreas. Estão presentes tanto na superfície epitelial como nas glândulas da lâmina própria. São responsáveis pela produção de lisozima, lactoferrina e a peça secretora da IgA, produzida pelas células imunes presentes na mucosa (ALGRANTI, 2007).
- d) *Células de Clara*: são mais freqüentes nos segmentos distais das vias aéreas, onde o fluxo aéreo é mais lento, permitindo uma maior interação com componentes químicos inalados.

A função mais importante está na sua capacidade de metabolizar xenobióticos (ALGRANTI, 2007).

- e) *Células neuroendócrinas*: estão presentes no trato respiratório sob a forma isolada, como na forma de agregados celulares (corpos neuroepiteliais). Estas células neuroendócrinas estão intimamente relacionadas com as terminações nervosas presentes na mucosa respiratória. Sua função está na capacidade que estas possuem de responder a estímulos variados, dentre eles: hipoxia, variações de temperatura e osmolaridade do fluido brônquico. Os produtos secretados pelas células neuroendócrinas atuam como fatores capazes de modular o crescimento celular e reparação brônquica, como também modular a permeabilidade vascular e o tônus da musculatura dos vasos e brônquios (ALGRANTI, 2007).
- f) *Células imunes*: O conjunto de células do sistema imune presente nas vias aéreas é conhecido como *sistema linfóide associado aos brônquios*, um instrumento fundamental para a defesa dos pulmões contra infecções (ALGRANTI, 2007). Estas células devem ser relatadas de forma detalhada, pois são as responsáveis pelo processo de defesa no trato pulmonar, além de estarem intimamente ligadas ao processo de auto-imunidade, conferido aos portadores da silicose.

4 SISTEMA DE DEFESA IMUNE PULMONAR

Para lidar com materiais estranhos que penetram no sistema respiratório através do processo de inspiração, carreados pelo ar, o pulmão possui um mecanismo de defesa especializado, capaz de lhe conferir proteção. Este mecanismo de “primeira linha” de defesa possui a função de lidar com o agente agressor, sem desencadear a inflamação, uma vez que a mesma em processo contínuo pode lesionar os pulmões. Portanto, é de extrema importância que este sistema imune seja eficaz, para que o órgão consiga distinguir o próprio do não próprio (CLOUTIER; THRALL, 2009).

A mucosa pulmonar contém células especializadas tanto do sistema imune adaptativo (linfócitos T, plasmócitos), como células do sistema imune inato (macrófagos alveolares, células Natural Killers e células dendríticas). Porém, há outros componentes celulares envolvidos com o processo de defesa do pulmão, como leucócitos polimorfo nucleares e eosinófilos, que atuam em conjunto por um único objetivo: manter a homeostasia do sistema pulmonar frente a agentes agressores (inalados) inseridos no parênquima (FANTONE; WARD, 1982 apud ALGRANTI et al, 2007).

4.1 Células do sistema imune adaptativo

Nas células do sistema imune adaptativo, destaca-se o sistema linfocítico, composto por linfócitos timodependentes: linfócitos B e células T. A grande diferença entre esses dois tipos de linfócitos está no mecanismo de resposta que as células exercem, ou seja, enquanto os linfócitos T possuem uma imunidade mediada por células, os linfócitos B possuem uma imunidade mediada pela ação dos anticorpos (resposta imune humoral). Quando ocorre uma interação dos linfócitos T com um antígeno, estas células liberam substância denominada linfocinas, que atuam na inibição da migração de macrófagos (fator de inibição da migração de macrófagos), além de atuar no estímulo da mitose e na transformação de outros linfócitos, resultando no aumento da permeabilidade capilar e mediam a resposta tissular tardia da hipersensibilidade (tipo IV). Apesar de ações específicas, ambas podem atuar aumentando ou suprimindo o efeito da outra (STOBO; TOMASI, 1975 apud ALGRANTI et al, 2007).

4.1.1 Linfócitos

Os linfócitos são células que conferem imunidade do tipo adaptativa, sendo originados de precursores da medula óssea. Depois de originado, os linfócitos passam por um processo de maturação e seleção, desenvolvendo nesta fase, uma característica que lhe é própria e única: passa a expressar receptores clonais de superfície, capazes de reconhecer especificamente substâncias às quais chamamos de antígenos (SILVA, 2007)

Os linfócitos se dividem em linfócitos T e linfócitos B. Estes amadurecem na medula óssea, enquanto que os linfócitos T amadurecem no timo. Além da diferença entre essas células no que diz respeito à resposta imune que a originam, essas células também se diferem quanto a substâncias que secretam e as moléculas que expressam na membrana. Os linfócitos T expressam na membrana o receptor de célula T (TCR) que, associados com outras proteínas como CD3 e o CD4 ou CD8, permite o linfócito T (LT) reconhecer antígenos apresentados por outras células especializadas, isto é, as células apresentadoras de antígenos.

Entre os linfócitos T, duas subpopulações podem ser distinguidas através de seus marcadores de membrana: as células CD8+, ou LTC, com função citotóxica/supressora, e as células CD4+ OU LTh (do inglês *helper*), essas últimas parecem não constituir um grupo homogêneo. Embora distinguíveis fenotipicamente, dois tipos de LTh podem ser identificados através de sua produção de citocinas: as LTh1, que produzem predominantemente interferon gama (IFN γ , interleucina 2 (IL2) e fator de necrose tumoral β (TNF β) e as LTh2, que produzem principalmente as interleucinas 4, 5, 6 e 10. (SILVA, 2007, p. 1072).

Já os linfócitos B possuem moléculas de imunoglobulinas ancoradas na membrana, através das quais reconhecem antígenos, livres ou apresentados por outras células. Uma vez ativados, os linfócitos B são capazes de induzir sua própria expansão clonal, além de se diferenciarem em células plasmáticas, produtoras de anticorpos circulantes, e células de memória, mediadoras de uma reação mais rápida e mais intensa, num segundo contato com o mesmo antígeno. Os linfócitos B também são capazes de expressar proteínas de membrana codificadas pelo complexo principal de histocompatibilidade – MHC- de classe II, o que lhes confere a capacidade de apresentar antígenos aos linfócitos T *helper* (SILVA, 2001).

Na silicose, os linfócitos também possuem uma participação no desenvolvimento da doença, pois um grande número dessas células surgem no conglomerado de células mononucleares que envolvem o centro hialino do nódulo silicótico, existindo uma acentuada hipertrofia da população linfocitária, fazendo parte desta doença (OLIVEIRA, 1998).

4.1.2 Imunoglobulinas

São glicoproteínas sintetizadas pelos linfócitos B, que atuam como mediadores da resposta imune humoral.

Nos Mamíferos são encontrados isotipos ou 5 classes de imunoglobulinas (IgA, IgG, IgE, IgE e IgM), porém, todas são formadas por duas cadeias pesadas e duas leves. Cada uma dessas cadeias consiste de duas a cinco regiões, de aproximadamente 110 aminoácidos, que apresentam alto grau de interação, denominado domínios, que se apresentam enovelados através de pontes dissulfeto. O domínio localizado na extremidade amino terminal (região Fab), confere às moléculas sintetizadas por clones diferentes de linfócitos, a capacidade de se ligarem a antígenos diferentes e, os outros domínios de cada cadeia não apresentam variações clonais e são responsáveis pelas propriedades biológicas das imunoglobulinas (região Fc) (SILVA, 2007).

4.2 Células do sistema imune inato

A imunidade inata, também chama de imunidade natural ou nativa, é composta pelas barreiras físicas e químicas, por células (citadas posteriormente) e por proteínas do sangue, incluindo as proteínas do sistema complemento. Este tipo de imunidade é responsável por desencadear uma resposta de defesa inicial contra microrganismos, antes do estabelecimento de uma infecção, em que o “organismo” esteja programado para responder rapidamente, que é o caso da imunidade adaptativa ou adquirida (ABBAS et al, 2007).

4.2.1 Células Natural Killer (NK)

No interstício pulmonar, há populações numerosas de células NK funcionalmente ativas capazes de atuar contra patógenos invasores.

As células Natural Killer não possuem receptores para antígenos específicos e sua origem não esta totalmente esclarecida, porém, estas recebem esse nome devido a sua

capacidade de matar células-alvo, sem a necessidade de sensibilização prévia, motivo pelo qual são células da imunidade inata. Possuem a capacidade de produzir citocinas, como IFN γ , IL-4, IL-5, IL-13 e TNF $-\alpha$, além disso, apresentam receptores de superfície para IgG e seu citoplasma contém grânulos repletos de perforina e serinas esterases, o que lhes confere a capacidade de lisar células por um mecanismo semelhante ao empregado pelos linfócitos T citotóxicos, principalmente quando as células – alvo se encontram recobertas por IgG (opsonizadas) (CLOUTIER; THRALL, 2009; SILVA, 2001).

4.2.2 Células dendríticas e macrófagos alveolares

As células dendríticas conferem proteção às vias aéreas intersticiais, pois caso um antígeno penetre o tecido e alcance o espaço intersticial, essas células captam, processam e apresentam o antígeno ao linfócito T, responsável por seqüenciar a resposta imunológica. As células dendríticas podem tanto ativar como suprimir a resposta das células T (CLOUTIER; THRALL, 2009).

Os macrófagos originam-se na medula óssea e migram para o sangue. Inicialmente, essa célula recebe o nome de monócito, quando se encontram na corrente sanguínea, ainda não estando completamente desenvolvidos. Quando adquirem a capacidade de colonizar os tecidos, os monócitos amadurecem e se convertem em macrófagos. Neste caso, os macrófagos assumem diferentes formas e recebem nomes distintos, de acordo com sua localização, como por exemplo, os macrófagos alveolares, que estão localizados nos alvéolos pulmonares.

Os macrófagos alveolares, diferente de macrófagos localizados em outra região, possuem um metabolismo aeróbico bastante desenvolvido. Vale ressaltar que, nos pulmões, os macrófagos exercem a primeira linha de defesa nos focos inflamatórios, fugindo da regra de que os neutrófilos são as primeiras células a desempenharem atividades em focos inflamatórios, pois os macrófagos exercem essa função por estarem no interior dos alvéolos. Cada alvéolo possui de dois a três macrófagos residentes, que representam a primeira linha de defesa do compartimento alveolar (ALGRANTI, 2007; SILVA, 2007).

No processo de atividade imunológica, os macrófagos agem através do processo de fagocitose, sendo capazes de produzir citocinas e promover reações inflamatórias, como a febre, além de recrutar células inflamatórias, como os polimorfonucleares (ALGRANTI, 2007; SILVA, 2007).

Apesar de serem células inseridas na imunidade inata, os macrófagos possuem participação efetiva no desencadeamento e na ativação das células da imunidade específica, por possuírem a capacidade de atuar como células acessórias na ativação de linfócitos T, através do processamento e apresentação de antígenos e na produção de citocinas, como IL-12 e moléculas co-estimuladoras como proteínas B7. Porém, os macrófagos também podem ser ativados por citocinas liberadas pelos linfócitos T, o que faz com que a célula se torne mais eficiente na destruição de agentes estranhos fagocitados. A resposta imune humoral também possui um elo com a ativação dos macrófagos, por estes possuírem receptores de membrana para a região Fc da IgG e para fragmentos do complemento (C3b), os macrófagos facilmente fagocitam partículas opsonizadas ou recobertas por moléculas de anticorpo ou proteínas do complemento (SILVA, 2007, p. 1073).

Os macrófagos alveolares são células que merecem atenção especial no caso da silicose, pois estão intimamente relacionados com a patologia e o mecanismo de ocorrência de doenças auto-imunes, doenças estas que até então não são totalmente esclarecidas, sendo descritas com associação à silicose.

Os macrófagos existentes no espaço alveolar e os recrutados são indispensáveis participantes no mecanismo da silicose. Estas células desempenham um triplo papel sobre o mineral inalado, fagocitando-o, transportando a sílica através dos pulmões e liberando mediadores patogênicos que alteram o funcionamento de outras células. Como observado, a maioria das partículas podem ser encontradas dentro do macrófago logo após a inalação (DAVIS, 1995). Dentro de 48 horas após a deposição, a maioria das partículas de quartzo foram ingeridas e encontram-se dentro dos macrófagos (BÉGIN et al, 1989). Estudos utilizando partículas coloridas e outros materiais têm demonstrado o papel crítico que os macrófagos desenvolvem no transporte de partículas através dos pulmões para os linfonodos regionais (HARMSSEN, 1985). Este processo é aparentemente iniciado pela ativação do complemento, presente no conteúdo fluido do alvéolo com produção de um poderoso quimiotactante, C5a, que recruta macrófagos para os lugares de deposição de poeiras. (WARHEIT, 1988 apud OLIVEIRA, 1998, p. 35).

4.2.3 Proteínas do sistema complemento

O sistema complemento é um conjunto de proteínas séricas e de membrana que interage numa reação seqüencial, gerando produtos biologicamente ativos. O sistema compreende duas vias proteolíticas, a via alternativa e a via clássica, marcada pela formação de imunocomplexos, envolvendo anticorpos das classes IgG ou IgM e, já as vias alternativa e

clássica convergem para a clivagem da proteína C3, iniciando uma terminal comum, que leva a formação de um complexo de ataque a membranas (SILVA, 2007).

5 AERODISPERSÓIDES

Os aerodispersóides, segundo Oliveira (1998), são partículas sólidas ou líquidas dispersas no ar que, quando inaladas, são prejudiciais a saúde. O tamanho das partículas que formam os aerodispersóides pode variar de um limite superior de 100 μm até um limite inferior de ordem de 0,005 μm .

O homem, para sobreviver, faz penetrar em seus pulmões 10 litros de ar por minuto, volume este que se altera de acordo com as necessidades individuais, especialmente com o esforço físico e, como consequência desse processo respiratório, todas as substâncias dispersas no ar podem entrar em contato direto com os pulmões. Portanto, o aparelho respiratório é o principal órgão a receber os aerodispersóides e, os efeitos danosos que os mesmos podem causar (OLIVEIRA, 1998).

O tamanho dos elementos particulados (aerodispersóides) é que vão determinar o grau de comprometimento pulmonar, sendo que, as partículas de tamanho inferior a 10 μm são as que oferecem maior risco, por constituírem a “fração respirável” e pela capacidade de se instalarem com facilidade no trato pulmonar, especialmente nos bronquíolos e alvéolos. Já as partículas que apresentam tamanho superior a 10 μm ficam retidas entre a nasofaringe e a glote, porém, apesar de ficarem retidas, podem alcançar a árvore traqueobrônquica, e causar diversas complicações (MORGAN; SEATON, 1984 apud OLIVEIRA, 1998).

Baseando-se no tamanho e no estado físico das partículas, podem-se distinguir as seguintes formas de aerodispersóides: poeiras, fumos, névoas e neblinas. Dentre as diversas formas, destaca-se a poeira: “partículas sólidas em suspensão no ar, resultantes da desintegração mecânica de substâncias orgânicas ou inorgânicas [...]” (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 1984 apud OLIVEIRA, 1998). A poeira originária de substância inorgânica que apresenta grande importância para saúde é a aquela formada por sílica livre cristalizada (dióxido de silício, anidrido de silício), a qual se acha dispersa em grandes quantidades na crosta terrestre (cerca de 60% desta) formando parte de rochas, minérios, areias, entre outros (OLIVEIRA, 1998).

O anidrido de silício (SiO_2) existe na natureza de três formas: 1) cristalizada: quartzo, tridimita, cristobalita; 2) criptocristalina: calcedônia, trípoli, pedernal; e 3) amorfa: sílica coloidal, gel de sílica e opala, sendo a forma cristalizada que representa maior risco para o sistema respiratório (GANA-SOTO, 1985 apud OLIVEIRA, 1998).

No interior dos pulmões existe uma área correspondente a 120 m² de superfície com a qual o ar entra em contato, processando-se aí as trocas gasosas necessárias. Esta grande quantidade de ar que penetra nos pulmões pode conter aerodispersóides formados por substâncias danosas que, uma vez absorvidas, causam efeitos locais ou sistêmicos. A própria estrutura do tecido pulmonar com sua fragilidade e delicadeza, além de propiciar e facilitar a absorção destes produtos nocivos à saúde é bastante suscetível a lesões, chegando até a ser destruído pela própria substância e/ou pelas reações teciduais a elas. (OLIVEIRA, 1998, p. 24).

Uma vez inalados, os aerodispersóides são depositados em vários locais dentro do sistema respiratório, dependendo do seu tamanho, forma, massa, característica aerodinâmica e outras propriedades físicas (HOUNAN; MORGAN, 1977 apud OLIVEIRA, 1998). E como consequência da sua deposição no parênquima pulmonar, os aerodispersóides podem causar diversas reações, dentre elas, as pneumoconioses (MENDES, 1986 apud OLIVEIRA, 1998).

6 PNEUMOCONIOSES

A palavra pneumoconiose surgiu da junção de *pneumo* = pulmão e *conios* = pó (REFORT OF THE WORKING GROUP ON DEFINITION OF PNEUMOCONIOSIS, 1971 apud OLIVEIRA, 1998). Além disso, a palavra faz referencia apenas as doenças causadas pela inalação de aerossóis sólidos e a conseqüente reação tecidual do parênquima pulmonar (ALGRANTI, 2011).

As pneumoconioses podem ser divididas em colágenas e não-colágenas. As não colágenas são ocasionadas pela inalação de poeiras não fibrogênicas (óxido de estanho, sulfato de bário e etc.), sendo caracterizada por não causar alteração na estrutura alveolar e produzir reação potencialmente reversível. Diferente da não colágena, as pneumoconioses do tipo colágenas são provocadas por poeiras que causam alterações permanentes na estrutura alveolar, reação colágena no parênquima pulmonar e estado cicatricial. São exemplos de poeiras causadores deste tipo de pneumoconiose as que contêm sílica-livre e asbestos (OLIVEIRA, 1998).

Uma das pneumoconioses mais importantes é a silicose. A palavra silicose foi utilizada pela primeira vez por Visconti (1870) para denominar a doença pulmonar provocada pela inalação da sílica (LANZA, 1938; ZINSKID, 1976, apud OLIVEIRA, 1998).

7 SILICOSE

A silicose, uma doença irreversível “[...] é considerada a mais antiga das pneumoconioses [...]”. (NOGUEIRA, 1956 apud OLIEVRIA, 1998) e, além de ser a mais antiga, a silicose pela sua patogenicidade, pela evolução clínica e pela ausência de tratamento específico, é considerada a mais grave das pneumoconioses (ZINSKID, 1976; MENDES, 1978, 1979, 1986 apud OLIVEIRA, 1998).

Vários estudos recentes têm relacionado a possível ligação entre exposição ocupacional à poeira cristalina da sílica e algumas doenças, como a artrite reumatóide (AR), esclerose sistêmica progressiva (ESP), vasculites com envolvimento renal (granulomatose de Wegener), anemia hemolítica, dermatomiosite, síndrome de Sjögren, doença de Graves e lúpus eritematoso sistêmico (LES) (PARKS et al, 1999).

A doença é causada pela inalação de partículas de sílica cristalina (SiO_2 – dióxido de silício), um dos minerais mais abundantes da Terra (GARN et al, 2000; PHIPPS et al, 2005 apud GUTIERREZ et al, 2008). Esta partícula é encontrada na poeira durante o processamento de minerais ou materiais rochosos, quando cortados, perfurados, escavados ou triturados (RAYMOND; WINTERMEYER, 2006 apud GUTIERREZ et al, 2008).

7.1 Epidemiologia

No Brasil, a silicose esta em primeiro lugar na prevalência das pneumoconioses, devido a inúmeros ofícios que expõem os trabalhadores em contato direto com a sílica (extração de rochas, perfuração de poços, e outros), sendo a silicose, a principal causa de invalidez entre as doenças respiratórias ocupacionais (TERRA FILHO; SANTOS, 2006 apud GUTIERREZ et al, 2008).

Classicamente são descritos três tipos de reação tecidual pulmonar à sílica: aguda, acelerada e crônica (WAGNER, 1993 apud OLIVEIRA, 1998):

7.1.1 Silicose aguda

Este tipo de classificação da doença está associado a exposições maciças à sílica livre, sendo uma forma rara de acometimento. A exposição a partícula está intimamente ligada a certos tipos de ocupações como na construção de túneis, no jateamento de areia, na moagem da pedra, ou exposições a pó de sílica finamente dividido. (BUCHNER, 1969 apud OLIVEIRA, 1998). A silicose aguda pode aparecer após exposições breves, variando em alguns meses até 5 anos de exposição e resultar numa doença agressiva que pode ser rapidamente fatal com morte por falência respiratória ou por complicações infecciosas. (BANKS, 1983; FERREIRA e cols., 1992 apud OLIVEIRA, 1998).

O dano epitelial na silicose aguda é extenso. Pelo fato do padrão radiológico e anatômico assemelhar-se mais àquele de uma proteinose alveolar do que uma fibrose intersticial é que a silicose aguda é às vezes chamada de sílico-proteinose (DAVIS, 1995 apud OLIVEIRA, 1998, p. 27). A silicose aguda, assim como a sílico-proteinose, podem se apresentar com aparentes e repetitivos ataques de pneumonia que resultam invariavelmente em uma doença fatal (BATES, 1989; DAVIS, 1995 apud OLIVEIRA, 1998, p. 28).

7.1.2 Silicose acelerada (subaguda)

A silicose acelerada caracteriza-se por apresentar alterações radiológicas mais precoces que a silicose do tipo crônica, e geralmente, a doença é instalada ao organismo após cinco anos de exposição maciça. Na anatomia, este tipo de silicose é caracterizado pela presença de nódulos, com componente inflamatório intersticial intenso e descamação celular nos alvéolos e, nestas circunstâncias, os sintomas respiratórios costumam ser precoces e limitantes. Geralmente, este tipo de classificação da doença é observada em cavadores de poços e em jateadores de areia. (DEUS FILHO e cols. 1982, HOLANDA et al, 1990 apud OLIVEIRA, 1998; SAMMI, 1978).

Esta condição da doença é progressiva mesmo na ausência de exposições adicionais a poeira, principalmente por um padrão restritivo da função pulmonar e o paciente freqüentemente vai a óbito por falência respiratória após uma década do início dos

sintomas (SILICOSIS AND SILICATE DISEASE COMMITTEE SSSDC, 1988 apud OLIVEIRA, 1998, p. 28).

7.1.3 Silicose crônica

A caracterização da doença geralmente aparece após 10 anos do início da exposição, sendo classificada como uma doença que apresenta um longo período de latência, desde o início da exposição até o surgimento das primeiras alterações radiológicas. Este caso, há presença de nódulos silicóticos arredondados nos campos pulmonares superiores e médios, que as vezes podem ser irregulares e envolver outras áreas pulmonares.

A calcificação de linfonodos na periferia ou o padrão egg Shell é clássico em silicose, mas não patognomônico, pois ele também é visto em outras condições como na sarcoidose. As pequenas opacidades arredondadas vistas na silicose acelerada e crônica podem evoluir para o desenvolvimento de grandes massas fibróticas ou uma fibrose progressiva maciça. Estes conglomerados de lesões podem obliterar os brônquios e vasos, causando uma grande distorção da estrutura pulmonar e prejudicando suas funções. Os hilos são freqüentemente retraídos, e uma hiperventilação compensatória das bases pulmonares podem ocorrer. Complicações por micobactérias como tuberculose, micobactérias atípicas e infecções por fungos são comuns (NG, CHAN, 1991 apud OLIVEIRA, 1998, p. 28).

7.2 Patogênese

O mecanismo pelo qual se origina a doença está tipicamente relacionado a interação entre as partículas de sílica inaladas e células pulmonares, bem como as respostas originadas por meio desta interação. “[...] Os macrófagos alveolares parecem ser as mais importantes células pulmonares que interagem com a sílica, porém várias outras células pulmonares podem ser afetadas diretamente por esta [...].” (DAVIS, 1995 apud OLIVEIRA, 1998).

Os autores Vigliani e Pernis, no final da década de 50, estabeleceram a teoria imunológica. Esta teoria fornece explicações a respeito da patogênese da doença, pois os macrófagos após fagocitarem partículas de sílica livre na forma cristalina, sofrem autólise. Após esse processo, as partículas de sílica entram em contato com a membrana celular externa do macrófago, levando a formação de pontes de hidrogênio entre os grupos de oxigênio,

nitrogênio e enxofre (SiOH), responsável por modificar a permeabilidade da membrana lipoprotéica. Porém, a situação agrava quando partículas são fagocitadas pelos macrófagos no saco fagolisossômico, pois esse processo resulta na liberação de enzimas hidrolíticas que se espalham pelo citoplasma celular, desencadeando a auto digestão pelos macrófagos (VIGLIANI, 1974; HARRINGTON; ALISSON, 1977 apud OLIVEIRA, 1998).

As partículas de sílica induzem então a lise dos macrófagos que, através da liberação de um fator fibrogênico causa proliferação de fibroblastos com formação de fibras colágenas, sejam monócitos sanguíneos ou histiócitos teciduais, ocupam o lugar dos primeiros e o processo se repete no lugar onde existe sílica livre (OLIVEIRA, 1998, p. 23)

Com a destruição dos macrófagos, há produção de dois efeitos principais. O primeiro se dá através da liberação de substâncias (fator fibrogênico) que estimulam a atividade fibroblástica, o que leva a formação de fibras colágenas. O segundo efeito ocorre pela liberação do material fagocitado (proteínas desnaturadas) imunologicamente antigênicas, isto é, os auto- antígenos. Portanto, “o macrófago pode ser visto como o elemento central na inflamação granulomatosa e na fibrose produzida pela silicose” (DAVIS, 1995, p. 36).

Pela presença de enzimas fagossômicas livres no citoplasma ocorre a destruição de suas organelas, com conseqüente morte de macrófagos e liberação de enzimas ativas, lipídeos e cristais de sílica. Os lipídeos e as enzimas liberadas atingem os vasos linfáticos da junção dos ductos alveolares, iniciando uma resposta proliferativa pelas células reticulares e atraindo para o local mais fibroblastos e macrófagos. A contínua exposição que perpetua essas reações, cujo resultado é a proliferação de fibras colágenas, de reticulina e de infiltrado mononuclear, está disposto geralmente de maneira concêntrica, caracterizando o nódulo silicótico (GIBBS; SEAL; WAGNER, 1984 apud OLIVEIRA, 1998, p. 34).

Além dos pulmões, os cristais de sílica podem atingir através dos vasos linfáticos a pleura visceral, desenvolvendo os chamados nódulos subpleurais. O processo dissemina-se pelo interstício pulmonar, peribrônquico e perivascular, sendo mais comum nos ápices dos lobos superiores e inferiores, porém, esta disseminação pela via linfática pode ser bloqueada, portanto neste caso, as partículas de quartzo disseminam-se pelos linfáticos perivenosos do septo interlobular. Essa disseminação induz a fibrose intersticial perilobular, desencadeando a destruição de numerosos pneumócitos do tipo II, além de resultar na lipoproteínose alveolar característica dos achados da silicose aguda (ZINSKID et al, 1976 apud OLIVEIRA, 1998).

7.3 Fisiopatologia

As alterações patológicas tipicamente encontradas na doença silicose são os nódulos inflamatórios de célula mononucleares nos locais onde as partículas se acumulam (PHIPPS et al, 2005; BORGES et al, 2001; SRIVASTAVA et al, 2002 apud GUTIERREZ et al, 2008) ou os granulomas. Estas alterações acometem inicialmente as regiões peribronquiolares, caracterizada por infiltração de células no parênquima pulmonar, seguida de proliferação e ativação de células imunológicas residentes na região afetada. Com a evolução da doença, ocorre uma deposição de grande quantidade de colágeno e um aumento no número de fibroblastos, além de ocorrer uma diminuição no número de células inflamatórias periféricas (MOSSMAN, CHURG, 1998 apud GUTIERREZ et al, 2008). Posteriormente, os nódulos se coalescem, causando uma destruição no tecido pulmonar adjacente (AVIS et al, 1999 apud GUTIERREZ, 2008).

Com a destruição progressiva das células do parênquima pulmonar, muitas células são estimuladas a realizar um processo de remodelamento, como os fibroblastos, que são células capazes de produzir novos componentes da matriz extracelular, promovendo sua reconstrução, porém, há um desequilíbrio entre a síntese e a degradação da matriz extracelular, ocasionando um aumento da degradação da matriz extracelular danificada e uma síntese excessiva de colágeno (SCABILLONI et al, 2005 apud GUTIERREZ, 2008).

Além dos fibroblastos, as metaloproteinases (MMPs) também participam do remodelamento tecidual, sendo expressas pelos macrófagos alveolares. Essas moléculas são zinco-dependentes, ou seja, são capazes de degradar a maioria dos componentes da matriz extracelular, sendo responsáveis pela degradação do tecido conjuntivo presentes tanto nos nódulos silicóticos como nas paredes alveolares (SCABILLONI et al, 2005 apud GUTIERREZ, 2008).

Os macrófagos alveolares também são responsáveis pelo dano tecidual característico na silicose, pois com a fagocitose das partículas de sílica que foram inaladas e depositadas nas vias aéreas, os macrófagos são ativados e danificados, causando uma resposta inflamatória local, com produção de espécies reativas de oxigênio diretamente (em sua superfície) ou indiretamente (liberados por outras células em resposta à presença da sílica) (Figura 1) (RAO et al, 2004; HAMILTON et al, 2007 apud GUTIERREZ, 2008). Essas espécies reativas de oxigênio liberados induz a oxidação de lipídeos e conseqüente lesão das membranas celulares.

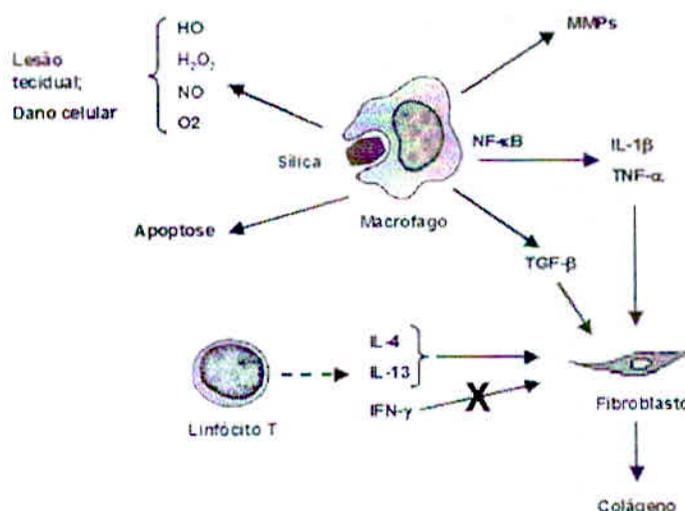


Figura 01 - Representação da fisiopatologia da silicose. Fonte: (GUTIERREZ et al, 2008, p. 35)

A inalação de partícula de sílica acarreta liberação de fatores de crescimento, tais como: a) fator de crescimento derivado de plaqueta (PDGF), b) fator de crescimento semelhante a insulina (IGF) -1 e c) fator transformador de crescimento (TGF) (SRIVASTAVA et al, 2002), citocinas pró - inflamatórias e mediadores citotóxicos, como peróxido de hidrogênio e óxido nítrico. O fator de necrose tumoral (TNF) - α e a interleucina (IL) - são mediadores envolvidos no início e na progressão da inflamação pulmonar, assim como a subsequente fibrose pulmonar. (PHIPPES et al, 2005; BARBARIN et al, 2004; CHEN et al, 2005 apud GUTIERREZ, 2008, p. 35).

Além desses fatores desencadeados, a partícula de sílica é capaz de induzir a apoptose nas células epiteliais alveolares e macrófagos (Figura 01). A apoptose induzida pela sílica possui efeito pró-inflamatório, uma vez que a utilização de inibidor de caspase leva a diminuição no acúmulo de neutrófilos, sugerindo uma importante participação da apoptose na inflamação pulmonar (BORGES et al, 2001 apud GUTIERREZ, 2008).

7.3.1 Morfologia da doença

Macroscopicamente, a silicose em seus estágios iniciais, caracteriza-se por diminutos nódulos de cor pálida ou escurecidos (caso tenha a presença de poeira de carvão), endurecidos e impalpáveis, localizados na região superior dos pulmões. De acordo com a progressão da doença, estes nódulos podem coalescer e formar **cicatrizas colagenosas duras** (Figura 2) (HUSAIN; KUMAR, 2005).

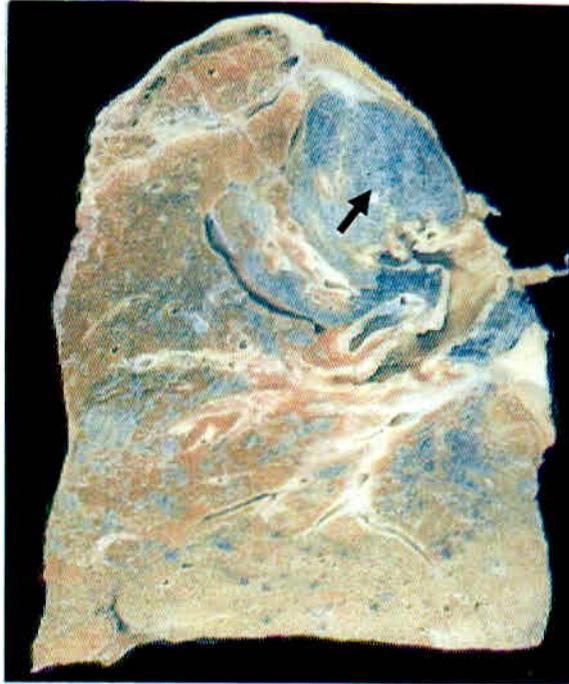


Figura 02: Silicose avançada vista na transecção do pulmão.
 Presença de uma massa escurecida no lobo superior (seta)
 Fonte: (HUSAIN; KUMAR, 2005)

Além da presença de cicatrizes colagenosas duras, alguns nódulos podem sofrer um amolecimento central e cavitação. Esta alteração pode ocorrer devido à associação de alguma doença ou alteração na fisiologia corporal, como a ocorrência de uma tuberculose superposta ou isquemia. Além dos nódulos silicóticos, podem ocorrer lesões fibróticas nos linfonodos hilares e na pleura. Nos linfonodos é possível observar as alterações radiologicamente, como uma calcificação em **caca de ovo**, isto é, presença de cálcio circundando uma zona não – calcificada (HUSAIN; KUMAR, 2005).

Histologicamente pode-se observar que as lesões nodulares consistem em camadas concêntricas de colágeno hialinizado circundado por uma densa cápsula de colágeno mais condensado (Figura 3) e, ainda é possível, através de exames microscópicos por meio da luz polarizada, visualizar partículas birrefringentes de sílica nos nódulos silicóticos (HUSAIN; KUMAR, 2005)

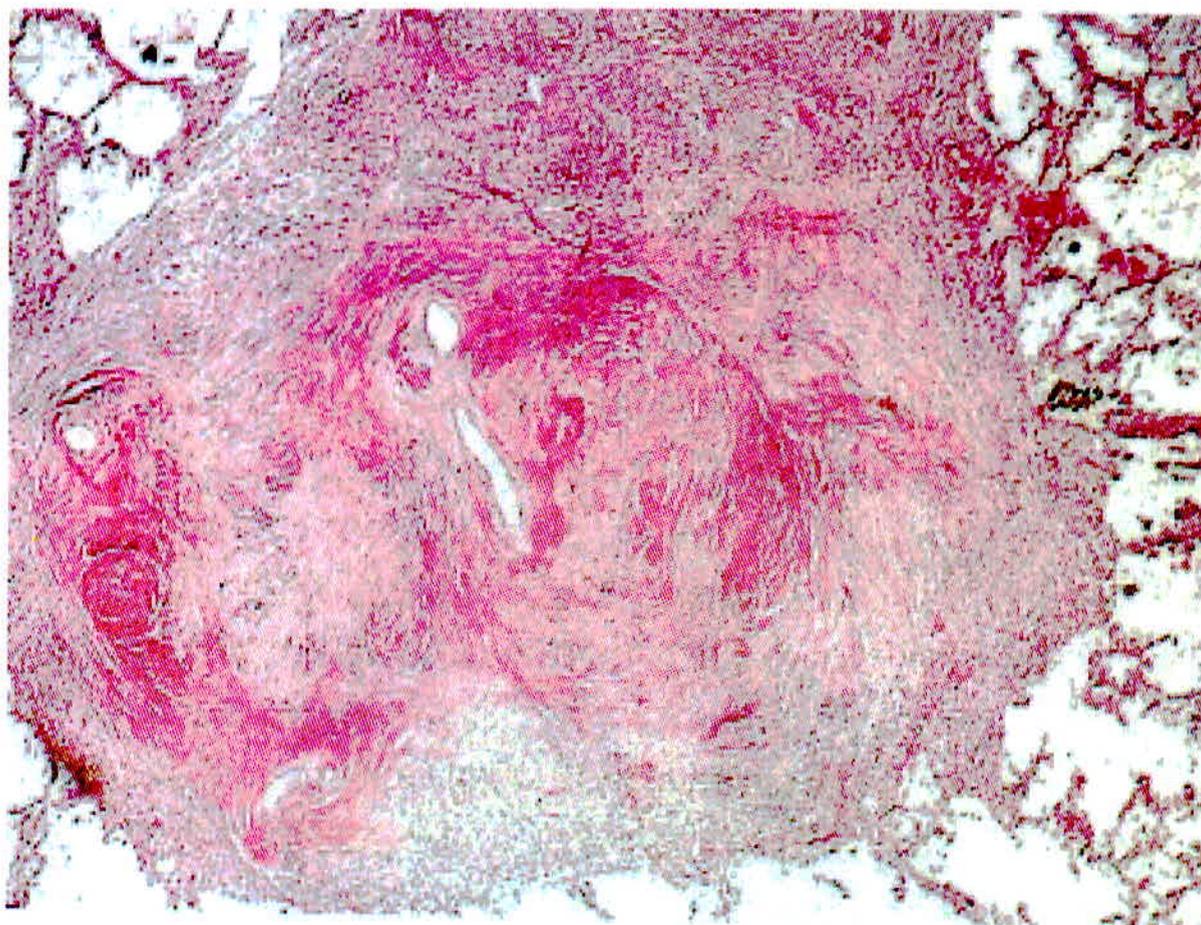


Figura 03: Nódulos silicóticos colagenosos coalescentes.
Fonte: (HUSAIN; KUMAR, 2005)

8 DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

O diagnóstico da silicose é realizado através da história clínica ocupacional do suspeito portador, juntamente com os achados radiológicos compatíveis à doença (CAMARGO et al, 2002 apud TERAN, 2010).

Apesar da utilização da tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR), que permiti diagnosticar lesões mínimas de silicose com maior precisão (CASTRO et al, 2006 apud TERAN, 2010), a radiografia simples do tórax é o principal método de escolha laboratorial, pois o exame detecta a presença de múltiplos nódulos distribuídos difusamente (Figura 01) (ORGANIZAÇÃO INTERNACIONAL DO TRABALHO, 2005).

A tomografia computadorizada de alta resolução (TC) do tórax é mais utilizada nos casos em que houve dúvidas quanto aos métodos de diagnósticos citados anteriormente (BARBOZA et al, 2008).

A silicose não possui nenhum tratamento eficaz, porém, os médicos optam por um tratamento sintomático, como a lavagem broncoalveolar, com o intuito de retirar partículas de sílica e, em determinados casos, o paciente ainda pode recorrer a alternativa de transplante pulmonar. Apesar disso, nenhuma das alternativas de tratamento foi eficaz o suficiente para reduzir a mortalidade de pacientes silicóticos (BROWN et al, 2007; TERRA FILHO; SANTOS, 2006 apud GUTIERREZ et al, 2008).

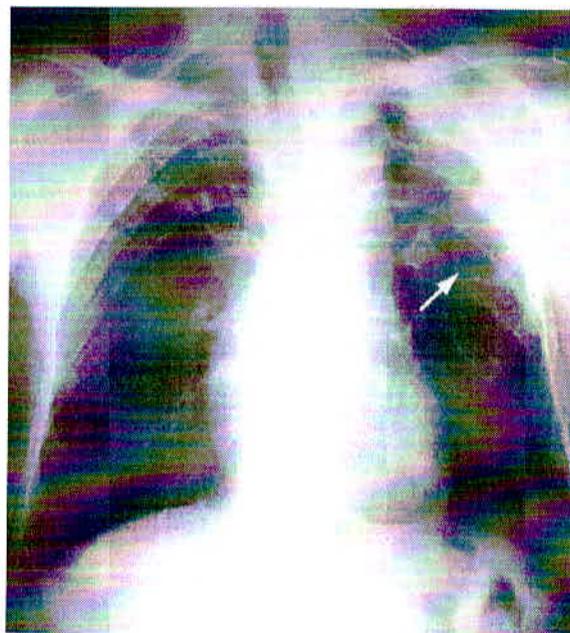


Figura 04: Achados radiológicos na silicose.
Fonte: (BARBOZA et al, 2008).

9 MATERIAIS E MÉTODOS

Antes da obtenção das amostras, cada paciente foi preparado e instruído sobre a maneira de como a coleta e todo o procedimento técnico seria realizado. No momento de preparação para coleta, os trabalhadores foram entrevistados, possibilitando traçar o perfil característico dos colaboradores pelo qual as análises imunológicas de suas amostras biológicas seriam realizadas.

9.1 Obtenção das amostras biológica

Foi realizada coleta de sangue por punção venosa em 24 trabalhadores de pedreira de São Thomé das Letras – MG, que aceitarem participar do projeto através da assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido e sob aprovação do Comitê de ética em pesquisas com Seres Humanos do Centro Universitário do Sul de Minas, sob o parecer 002/2011 (APÊNDICE I).

9.3 Procedimento técnico

As amostras foram processadas no laboratório de Biologia do Centro Universitário do Sul de Minas – Campus II. As imunoglobulinas (IgA, IgG e IgM) e as proteínas do complemento (C3 e C4) foram determinadas pela técnica de imunoturbidimetria, utilizando-se reagentes e o aparelho BioTécnica®. O teste é baseado em ensaios imunométricos que utiliza a imunoprecipitação e a dispersão da luz para quantificar a quantidade de analitos presentes no soro, seja ele um antígeno ou anticorpo.

10 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram analisadas um total de 24 amostras dos respectivos trabalhadores que apresentavam um período de trabalho entre 5 a 15 anos. Todos os trabalhadores são do sexo masculino com uma média de faixa etária equivalente a 30 anos. Dentre as análises imunoturbidimétricas, pode-se observar os seguintes resultados listados nos gráficos abaixo para dosagens de proteínas do complemento C3 e C4, bem como as dosagens de Imunoglobulinas do tipo IgA, IgG e IgM:

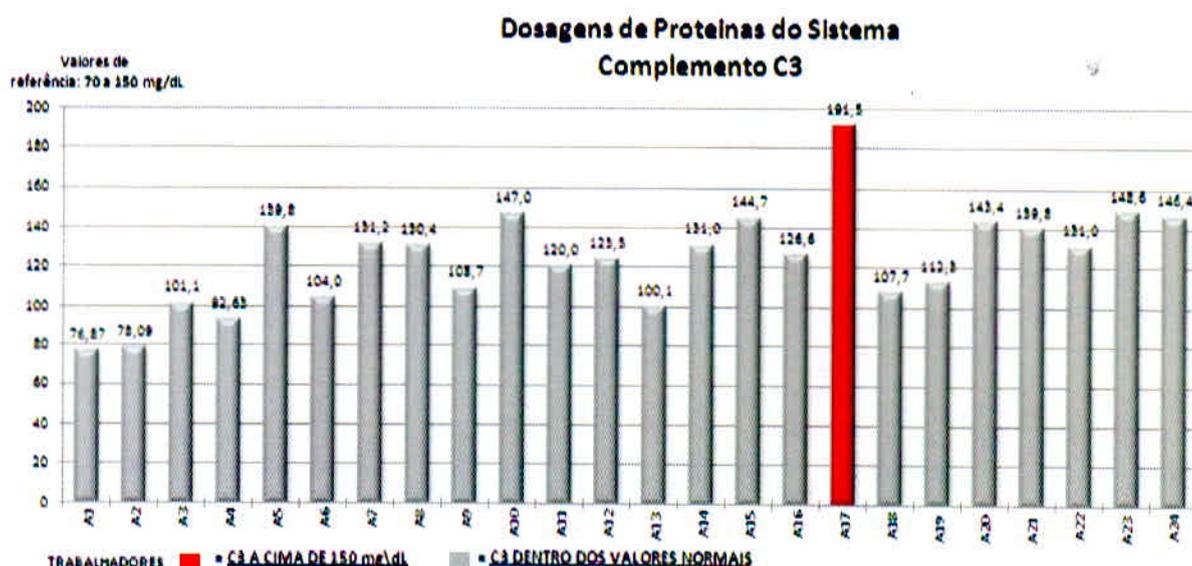


Gráfico 01: Dosagens do complemento C3.

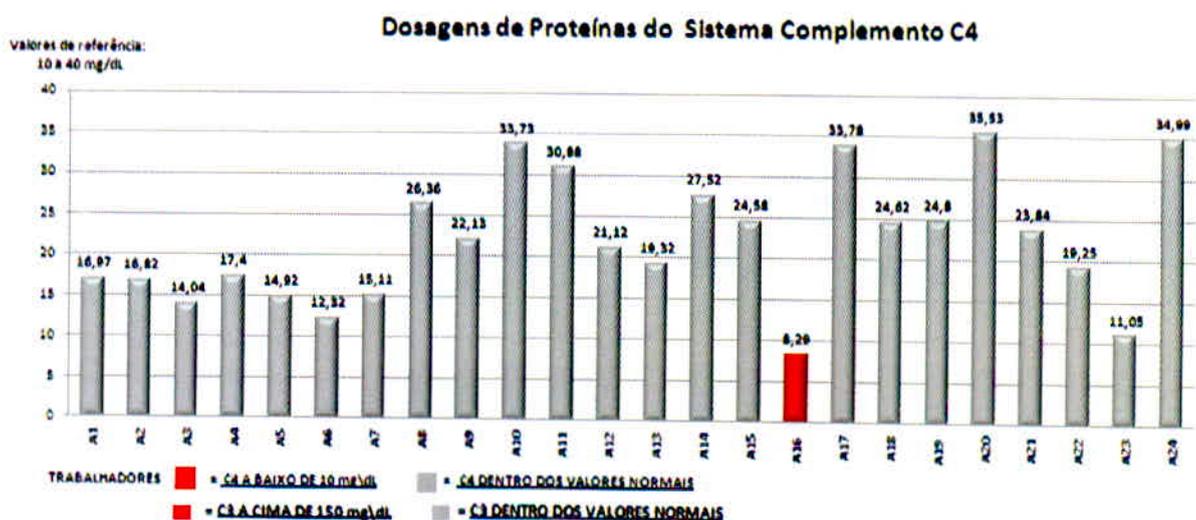


Gráfico 02: Dosagens do complemento C4.

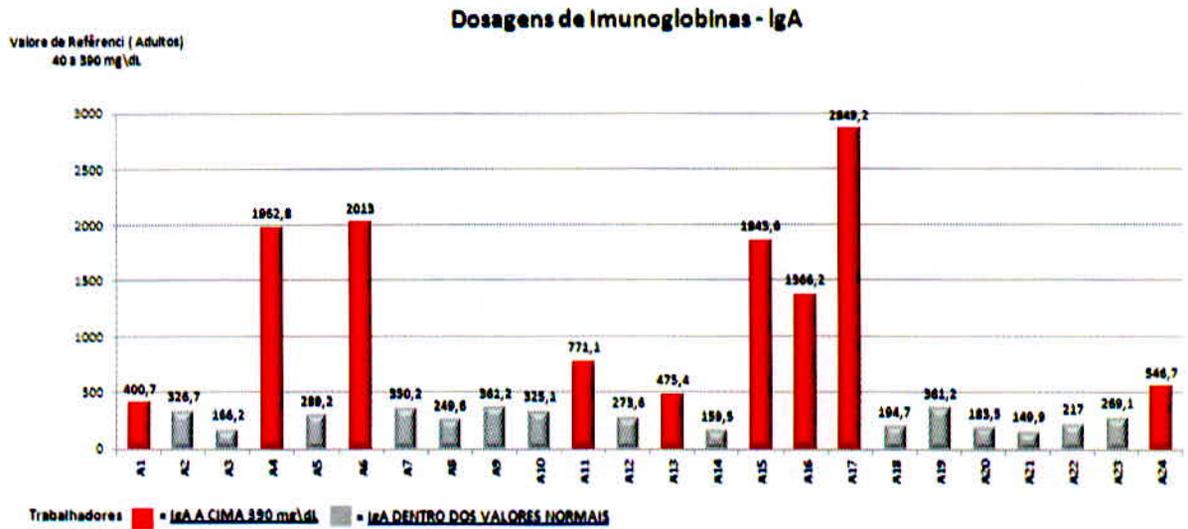


Gráfico 03: Dosagens da Imunoglobulina IgA.

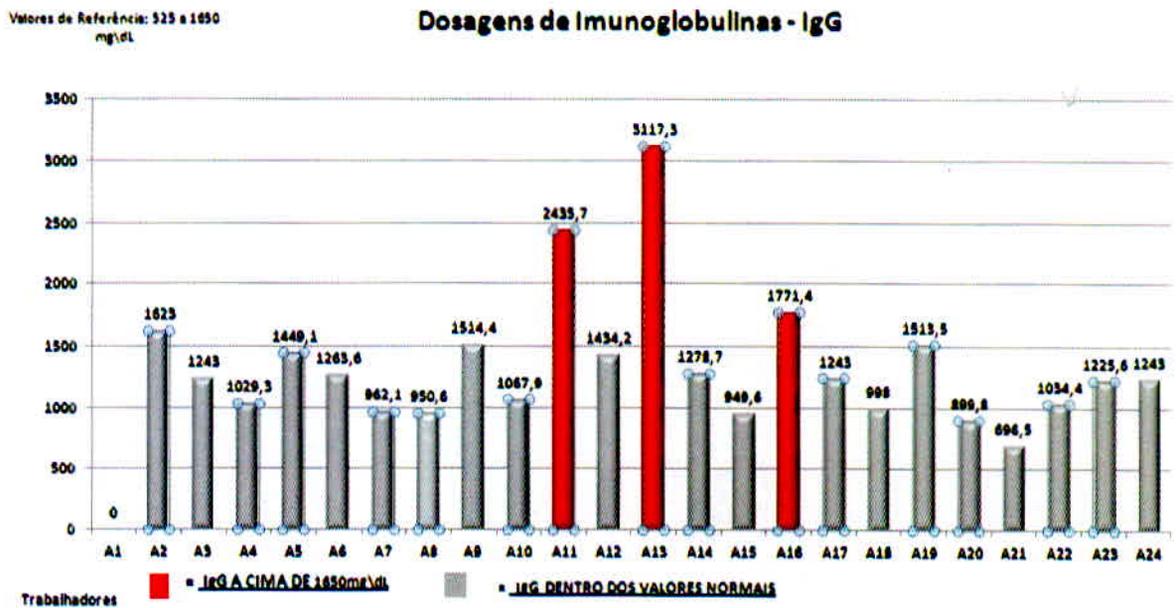


Gráfico 04: Dosagens da Imunoglobulina IgG.

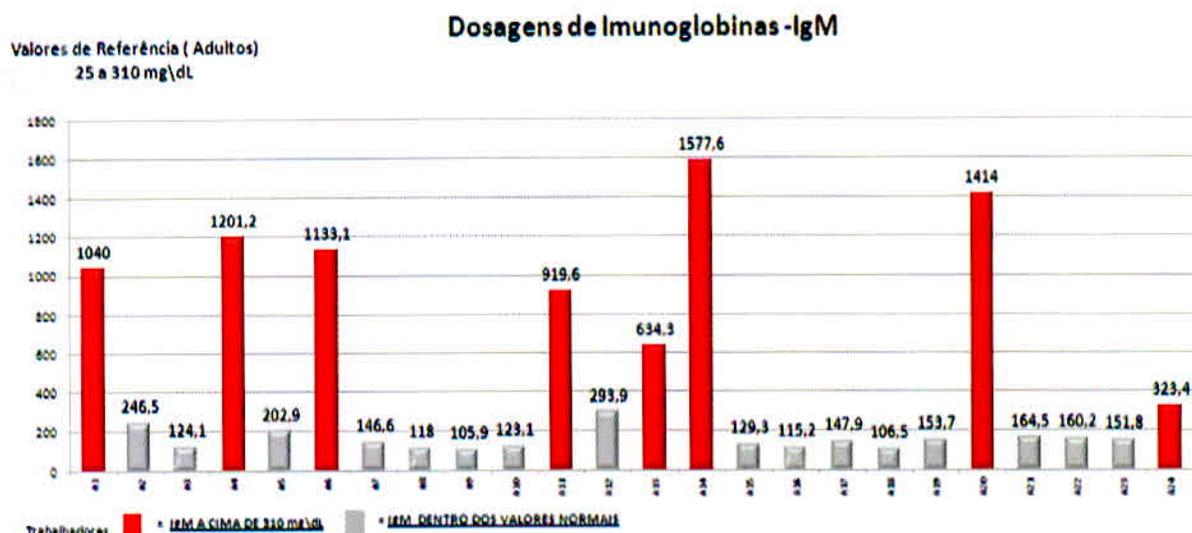


Gráfico 05: Dosagens da Imunoglobulina IgM.

Em relação aos valores séricos das proteínas do complemento, apenas 1 indivíduo apresentou um valor elevado para dosagem de C3, diferente da dosagem para C4, em um indivíduo apresentou uma média inferior à 10 mg/dL. O aumento sérico de proteínas do complemento, especialmente C3 é extremamente importante, tanto para via clássica como para alternativa de ativação na cadeia do sistema complemento (WARHEIT et al, 1988 apud CASTRO et al, 2004, p. 205).

Durante o processo de ativação do sistema complemento, ocorre liberação de pequenos fragmentos (C3a, C4a e C5a) com características peculiares gerados a partir do C3, C4 e C5. Tais fragmentos agem no sistema imunológico e, segundo alguns autores, podem ter um papel na patogenia da silicose. (DAVIS, 1986; ZISKIND et al, 1986; WARHEIT, 1988 apud CASTRO et al, 2004, p. 205).

Além dos efeitos danosos que a sílica cristalina causa nos pulmões, alguns autores já demonstraram que existe uma associação entre esse tipo de exposição a outras diversas enfermidades. Também existem relatos da associação da pneumoconiose com doenças auto-imunes, incluindo esclerose sistêmica (ES), artrite reumatóide, granulomatose de Wegener, anemia hemolítica, dermatomiosite, síndrome de Sjögren, doença de Graves e lúpus eritematoso sistêmico (HOLANDA et al, 2003 apud SOUZA et al, 2005, p. 79).

Autores como Karnick et al encontraram uma média para dosagem de IgG equivalente a 1835, 44 mg/dL, em trabalhadores expostos com ou sem silicose, apresentando uma diferença estatisticamente significativa quando comparados com o grupo controle (média 1373 mg/dL), o que tende a aumentar com a exposição prolongada à sílica (CASTRO et al,

2004, p. 204). Dentre as imunoglobulinas, a IgG aparece numa fase mais tardia da exposição ao agente agressor (CASTRO et al, 2004, p. 205). Em relação aos valores séricos de IgG, houve um aumento em 3 trabalhadores expostos à sílica, podendo levantar hipóteses de acometimento desencadeado na região pulmonar, o que levou o aumento da produção de IgG, em resposta a um período prolongado de exposição.

A IgM é a primeira imunoglobulina circulante produzida pelo plasmócito durante a resposta imunológica e sua elevação se dá através do primeiro contato com o antígeno. Dentre os 24 trabalhadores, houve uma média de 8 indivíduos expostos à sílica que apresentaram um valor para IgM superior ao valor de referência, com uma média de 905,4 mg/dL em relação a indivíduos normais, sendo que o valor de referência varia de 25 a 310 mg/dL. O aumento de IgM pode indicar o início das primeiras respostas imunológicas dos trabalhadores frente à sílica.

Na conclusão de seus estudos, o autor Karnick et al, sugere que há uma disfunção humoral na silicose, uma vez que ocorre um aumento na produção de anticorpos e que, quanto maior for a duração da exposição à sílica, maior é a resposta humoral (1990 apud CASTRO et al, 2004, p. 205). Porém, em um trabalho realizado por Nigam et al, os autores não encontraram uma elevação significativa de IgA no grupo exposto com silicose quando comparado com o grupo exposto sem silicose (1990 apud CASTRO et al, 2004). Porém, dentre os 24 trabalhadores, 9 apresentaram uma elevação (Gráfico 03) na dosagem de IgA, em se comparando com as demais determinações de imunoglobulinas, seguindo por IgM (Gráfico 05) que apresentou um total de 8 alterações em suas dosagens, sendo a IgA uma imunoglobulina secretada pelas mucosas, responsável pelo processo de defesa inicial no pulmão.

Apesar de várias explicações sobre o sistema de defesa imunológico que as células humanas são capazes de desempenhar, frente à inalação da sílica livre, pouco se sabe em relação ao mecanismo responsável por desencadear as doenças auto-imunes. Entretanto, observa-se que a silicose, está muitas vezes associada com anormalidades sanguíneas periféricas humorais e celulares. Um exemplo se dá na positividade dos fatores antinuclear e reumatóide, a hipergamaglobulinemia e as alterações dos linfócitos T helper e T supressor. Dessa forma, a produção de auto-anticorpos e a formação de imunocomplexos circulantes, relacionados à citotoxicidade da sílica, podem ser o elo para explicar o desenvolvimento das doenças auto-imunes (SOUZA, 2005, p. 82), o que comprova as possíveis hipóteses explicativas para a elevação das imunoglobulinas dosadas pela imunoturbidimetria em trabalhadores expostos à sílica não silicóticos.

11 CONCLUSÃO

Através destes estudos foi possível concluir que os indivíduos expostos a sílica apresentaram um aumento no nível de imunoglobulinas, uma vez que já foi relatado na literatura, a associação da silicose com doenças auto-imunes. Este aumento de imunoglobulinas sugere uma atenção maior tanto no desenvolvimento da silicose quanto ao processo de auto-imunidade.

Porém, torna-se necessário que novos estudos experimentais clínicos sejam realizados, na tentativa de entender melhor a fisiopatologia da silicose, uma vez que para a doença, não existe uma forma de tratamento eficaz e os índices de mortalidade e/ou incapacitação para o trabalho continuam a aumentar.

REFERÊNCIAS

ABBAS, A. K. et al. **Imunologia celular e molecular**. 6. ed. São Paulo: Elsevier, 2007. Cap 1, p. 3 – 18.

ALGRANTI, E. et al. Patologia respiratória relacionada com o trabalho. In: MENDES, R. **Patologia do trabalho**: ampliada e atualizada. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2007. Cap. 32, p. 1330 – 1397.

BARBOZA, C. E. G. et al. Tuberculose e silicose: epidemiologia, diagnóstico e quimioprofilaxia. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, São Paulo, v. 34, n. 11, p. 960 - 966, fev./mar. 2008.

CASTRO, H. A.; SILVA, C. G.; LEMLE, A. Estudo de imunoglobulinas, complementos e auto-anticorpos em 58 trabalhadores expostos à sílica. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, [S.l.], v. 3, n. 30, p. 201 – 206, mar./ abr. 2004.

CLOUTIER, M. M.; THRALL, R. S. O sistema respiratório. In: BERNE, R. M., LEVY, M. N. **Fisiologia**. Tradução Adriana Pitella Sudré et al. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier Editora Ltda, 2009. Cap. 20, p. 417 – 429.

_____. Funções não respiratórias do pulmão. In: BERNE, R. M., LEVY, M. N. **Fisiologia**. Tradução Adriana Pitella Sudré et al. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier Editora Ltda, 2009. Cap. 25, p. 481- 488.

FERREIRA, A. et al. Caracterização imunofenotípica das subpopulações de linfócitos do lavado broncoalveolar dos pacientes com silicose. **Jornal de Pneumologia**, São Paulo, v. 16, n. 3, p. 1 – 11, maio/jun. 2000.

GUTIERREZ, T. M. et al. Entendendo a fisiopatologia da silicose. **Pulmão**, Rio de Janeiro, v. 17, n. 1, p. 33 – 37, 2008.

HOLANDA, C. S.; ALMEIDA, M. do S. T. M.; DEUS FILHO, A. Associação de silicose e lúpus eritematoso sistêmico. **Jornal de Pneumologia**, São Paulo, v. 4, n. 29, p. 221 – 224, jul./ago. 2003.

HUSAIN, A. N.; KUMAR, V. O pulmão. In: ROBBINS, COTRAN. **Bases patológicas das doenças**. Tradução Douglas Futuro. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005. Cap. 15, p. 747 - 810.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **São Tomé das Letras**. [2007?]. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/cidadesat/painel/painel.php?codmun=316520#>>. Acesso em: 02 ago. 2011.

OLIVEIRA, José Inácio de. **Prevalência da silicose entre os trabalhadores das indústrias cerâmicas do município de Pedreira –SP**. 1998. p. 1 - 123. Dissertação (Doutorado) Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 1998.

Organização Internacional do Trabalho. **Diretrizes para Utilização da Classificação Internacional da OIT de Radiografias de Pneumoconioses**. São Paulo: OIT, 2005.

PARKS, C. G.; CONRAD, K., COOPER, G. S. Occupational exposure to crystalline silica and autoimmune disease. **Environ Health Perspect.**, [S. l], v. 107, p.793-802, out. 1999.

SILVA, E. N. Sistema imune, imunopatologia e imunotoxicologia relacionados ao trabalho. In: MENDES, R. **Patologia do trabalho: atualizada e ampliada**. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2007. Cap. 23, p. 1072 – 1092.

SOUZA, P. F. M de et al. Associação entre silicose e esclerose sistêmica – Síndrome de Erasmus. **Pulmão**, Rio de Janeiro, v. 14, n. 1, p.79 – 83, 2005.

TERAN, J. E. C. **Educação em saúde: silicose**. Corinto: Universidade Federal de Minas Gerais, 2010.

WEST, B. J. Estrutura e função – como a arquitetura do pulmão serve a função pulmonar. In: _____. **Fisiologia Respiratoria**. Tradução Dr. Constantinos D. Lambrinidis. 6. ed. São Paulo: Manole Ltda, 2002. Cap. 1, p. 1 – 10.

WEST, B. J. Fluxo sanguíneo e metabolismo – como a circulação pulmonar remove os gases do pulmão e altera alguns metabólitos. In: _____. **Fisiologia Respiratoria**. Tradução Dr. Constantinos D. Lambrinidis. 6. ed. São Paulo: Manole Ltda, 2002. Cap. 4, p. 31 – 49.

TERAN, J. E. C. **Educação em saúde: silicose**. 2010. 20 f.. Dissertação (Especialização) – Universidade Federal de Minas Gerais, Corinto, 2010.

APÊNDICE A

Termo de consentimento livre e esclarecido – Centro Universitário do Sul de Minas – UNIS/MG

Você está sendo convidado para participar da pesquisa “Estudo comparativo do perfil eletroforético de proteínas séricas em indivíduos expostos à sílica no município de São Thomé das Letras – MG”.

Você foi selecionado pela sua ocupação profissional atual, que é trabalhar em uma mineradora (ou por já ter trabalhado nesta área) e sua participação na pesquisa é muito importante, porém, não é obrigatória. A qualquer momento você pode desistir de participar e retirar seu consentimento.

Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com a instituição a qual a pesquisa pertence: Centro Universitário do Sul de Minas - UNIS/MG

Os objetivos deste estudo são avaliar o perfil das proteínas presentes no sangue de indivíduos que já se esporam à inalação do pó da sílica, no município de São Thomé das Letras.

Sua participação nesta pesquisa consistirá em responder às perguntas do questionário (que consta fixo ao verso do consentimento) e se submeter à coleta de sangue.

Os riscos relacionados com sua participação são :

- A possível contaminação, a partir da punção venosa para coleta de sangue. Porém para eliminar estes riscos, a coleta será feita por profissionais treinados e qualificados, os materiais utilizados para a coleta são estéreis e descartáveis, haverá também, por parte dos profissionais, o uso de equipamentos de proteção individuais necessários para a coleta.
- Haverá o risco de exposição dos dados e resultados dos indivíduos participantes. Este risco será minimizado através da utilização de números que serão utilizados ao invés dos nomes e haverá total sigilo das respostas dos questionários aplicados durante a pesquisa.

Os benefícios relacionados com a sua participação são:

- Você contribuirá com conhecimento científico do mecanismo fisiológico do organismo em resposta a inalação da sílica, através do exame laboratorial relacionado com a coleta do seu material biológico (sangue), que implica na dosagem de proteínas na corrente sanguínea, que possui uma importância vital no nosso organismo, como ao combate de doenças, no caso dos anticorpos, que são proteínas.

- Não há relatos na literatura de algum trabalho realizado a este nível na região, portanto, através de sua participação, o trabalho poderá ser reconhecido no âmbito social e científico.
- No final da pesquisa, nós apresentaremos à você e aos demais participantes, o trabalho realizado e mostraremos a importância de se conhecer a silicose bem como os mecanismos de prevenção.

As informações obtidas através dessa pesquisa serão confidenciais e asseguramos o sigilo sobre sua participação. Os dados não serão divulgados de forma a possibilitar sua identificação, pois lembrando que utilizaremos números de identificação nos questionários, não precisando do seu endereço residencial e nem nome. Além disso, os questionários ficarão arquivados na parte administrativa da faculdade, sem nenhum acesso por outras pessoas, a não ser pelos pesquisadores.

Você receberá uma cópia deste termo onde consta o telefone e o endereço institucional do pesquisador principal e do CEP, podendo tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação, agora ou a qualquer momento.

Pesquisador: Thiago Franco Nasser

Endereço e telefone institucional do

Pesquisador Principal e do CEP

Declaro que entendi os objetivos, riscos e benefícios de minha participação na pesquisa e concordo em participar.

Colaborador da pesquisa:

ANEXO A

Parecer 002/2011 – Comitê de ética

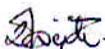
FUNDAÇÃO DE ENSINO E PESQUISA DO SUL DE MINAS
 Centro Universitário do Sul de Minas – UNIS/MG
 Comitê de Ética em Pesquisa
 Credenciado pela CONEP/CNS of/3070/2008, de 26/11/2008.

PARECER 002/2011

O **COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP**, da FUNDAÇÃO DE ENSINO E PESQUISA DO SUL DE MINAS - FEPESMIG, nos termos da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, em reunião ocorrida no dia 22 de março de 2011, analisou o projeto **Avaliação dos trabalhadores expostos à Sílica no Município de São Thomé das Letras: Análises Citológicas e Hematológicas**, orientado pelo (a) Prof. (a) Thiago Franco Nasser, protocolado sob o nº 002/2011, e deliberou por enquadrá-lo na categoria de APROVADO, condicionado à apresentação da folha de Rosto adequadamente regularizada.

O relatório final deverá ser encaminhado ao CEP até o dia 15 de dezembro de 2011, ou, entregue à banca avaliadora da pesquisa, sob a responsabilidade do orientador. Não estando concluída a pesquisa nessa data, deve ser encaminhada justificativa.

Varginha/MG, 28 de março de 2011.



Prof^a. Ms. Vanessa Lira Leite

Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa - CEP/FEPESMIG



Varginha - MG - Av. Cel. José Alves, 256 - Vila Pinto - Tel.: 35 3219 5000
 Betim - MG - Rua José da Conceição, 189 - Angola - Tel.: 31 3544 0404
 Três Pontas - MG - Praça D' Aparecida, 57 - Centro - Tel.: 35 3266 2020

www.unis.edu.br