

# Aspectos celulares da silicose pulmonar

## *Cellular aspects of pulmonary silicosis*

Januário Gomes Mourão e Lima<sup>1,2</sup>, Luis Felipe da Fonseca Reis<sup>1,3</sup>,  
Marco Aurélio Martins<sup>2</sup>, Patrícia Machado Rodrigues e Silva<sup>2</sup>

### RESUMO

*Pulmão RJ 2005; 14(3): 242-45*

Silicose é uma doença pulmonar crônica caracterizada por lesões fibróticas e granulomatosas pelo acúmulo de partículas de sílica inaladas. Os macrófagos alveolares são as primeiras células a entrar em contato com essas partículas e promovendo conseqüentemente sua ativação e liberação de diversas citocinas e outros mediadores, provocando o acúmulo de neutrófilos e linfócitos, estimulando a proliferação de fibroblastos com alteração da matriz extracelular. Os mecanismos patogênicos da silicose pulmonar ainda não estão totalmente claros.

**Descritores:** silicose pulmonar, sílica, fibrose pulmonar, macrófago alveolar.

### ABSTRACT

Silicosis is a chronic lung disease characterized by fibrotic and granulomatous lesions due to accumulation of inhaled silica particles. The alveolar macrophage is believed to be the key initial responder cell that ingests silica and consequently becomes activated to produce a variety of cytokines and other mediators, promote neutrophil and lymphocyte accumulation, and stimulated fibroblast proliferation with altered connective tissue matrix deposition. The pathogenic mechanisms of silicosis pulmonary still are not total clear.

**Keywords:** pulmonary silicosis, silica, pulmonary fibrosis, alveolar macrophage.

## Introdução

A silicose aparece com a inalação crônica de cristais de sílica, sendo uma das mais antigas doenças ocupacionais que a cada ano causa mortalidade a milhares de pessoas no mundo. A doença, uma vez instalada, possui caráter progressivo, mesmo ao se interromper a exposição. A evolução e o comportamento desta doença é dependente do tempo e da quantidade de partículas inaladas.

No Brasil, a silicose é a pneumoconiose de maior prevalência, devido a ubiquidade da exposição à sílica.

Embora tenham ocorrido nítidas melhorias nas condições de trabalho em alguns setores nas últimas décadas, continua-se a diagnosticar casos de silicose com freqüência na prática clínica, sendo talvez uma das doenças ocupacionais de maior morbidade e mortalidade mundiais<sup>1</sup>. Esta doença inicia-se com uma resposta inflamatória aguda desencadeada por uma ativação macrófágica a partir da interação com a sílica, com conseqüente aumento do número de linfócitos e neutrófilos que evoluirá para um recrutamento fibroblástico e uma progressiva fibrose tecidual.

1. Laboratório de Morfologia do Centro Universitário Augusto Motta (LABMORF/UNISUAM).

2. Laboratório de Inflamação do Departamento de Fisiologia e Farmacodinâmica da Fundação Oswaldo Cruz (IOC/FIOCRUZ).

3. Laboratório de Proliferação e Diferenciação Celular da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

**Endereço para correspondência:** Laboratório de Morfologia, Av. Paris, 72 Bonsucesso 21041-020 Rio de Janeiro RJ. E-mail: januário@unisiam.edu.br  
*Artigo recebido para publicação no dia 26/07/2005 e aceito no dia 17/08/2005, após revisado.*

## Silicose

A silicose é uma doença pulmonar inflamatória crônica e fibrótica causada pela inalação de cristais de sílica (SiO<sub>2</sub>) em várias formas (mais comumente o quartzo), e que se caracteriza pelo acúmulo exagerado de células mesenquimais e produção de colágeno<sup>2</sup>.

A deposição das partículas de sílica no pulmão humano ou no animal experimental depende do tamanho, da forma, da massa e de outras propriedades físicas deste mineral amorfo. Enquanto as partículas com tamanho maior que 10mm se depositam nas vias aéreas superiores, as partículas entre 5-10mm se depositam nas vias aéreas de médio calibre e aquelas entre 0,5-5mm se depositam em vias aéreas mais distais, localizando-se preferencialmente em alvéolos e pequenas vias aéreas e provocando uma progressiva falência respiratória causada pela reação fibrótica pós-ativação macrofágica<sup>2,3</sup>.

Após a exposição à sílica, as partículas que penetram nas vias aéreas são encontradas no espaço alveolar, no parênquima pulmonar e nos linfáticos pulmonares. Dentro dos alvéolos pulmonares, as partículas se aderem à superfície das células epiteliais, aos pneumócitos do tipo II e, preferencialmente, nos ductos de bifurcação interalveolares e nos macrófagos alveolares, que são as *células-chave* no desenvolvimento da silicose<sup>4</sup>. Logo após a inalação, as partículas de sílica são observadas no espaço intersticial, dentro de macrófagos intersticiais e em seguida nos nódulos silicóticos que começam a ser formados. Desta forma, o macrófago alveolar parece desempenhar um papel central na progressão desta doença<sup>5</sup>.

A silicose, mesmo tendo sido descrita desde a antiguidade, ainda hoje apresenta uma grande prevalência em profissionais de fundição, pedreira e mineradores, sendo talvez uma das doenças ocupacionais de maior morbidade e mortalidade<sup>1</sup>.

## Sílica

Sílica é um nome genérico para denominar compostos que contêm átomos de silício e oxigênio que, ao se estruturarem entre si, formam diversas substâncias químicas. A sílica se apresenta na forma cristalina e amorfa, sendo que a forma cristalina (quartzo) é a de maior importância no contexto ocupacional. Considera-se que as partículas menores são as mais patogênicas mostrando que as propriedades aerodinâmicas das partículas cristalinas no pulmão são influenciadas por fatores físicos, o tamanho sendo um dos mais importantes. É bem conhecido o fato de que partículas maiores impactam e sedimentam nas vias aéreas superiores e que somente as partículas menores

chegam aos ácinos alveolares. No pulmão humano tem sido verificado que as partículas de sílica retidas têm diâmetros que variam entre 0,5 e 0,7mm. Porém, os efeitos da sílica amorfa não podem ser considerados, de forma absoluta, como biologicamente inertes. A presença de grupos de radicais reativos nos planos de clivagem da sílica recém-fraturada parece aumentar a toxicidade da sílica. Isto explicaria a alta incidência da doença nos jateadores de areia<sup>6</sup>.

## Mecanismos celulares

### 1. Macrófagos pulmonares

Os macrófagos pulmonares têm um papel importante na defesa inespecífica do hospedeiro assim como nas respostas imunes específicas do pulmão, mediadas através de suas funções fagocítica, microbicida e secretória. Pelo menos duas subpopulações diferentes de macrófagos estão localizados em compartimentos anatômicos diferentes, os macrófagos alveolares e os macrófagos intersticiais, situados respectivamente nos espaços aéreos e no tecido conjuntivo pulmonar (septos alveolares)<sup>7,8</sup>. Os macrófagos alveolares residem nos alvéolos pulmonares ocupando uma posição estratégica na defesa primária do pulmão contra material particulado inalado, microorganismos e toxinas do meio ambiente<sup>9,10</sup>. Por outro lado, os macrófagos intersticiais apesar de menos numerosos, têm importante papel biológico e/ou de defesa. Por estarem em contato direto com a MEC (matriz extracelular) e com outros componentes do tecido conectivo, a liberação de mediadores ou enzimas por estas células tem maiores conseqüências do que a liberação feita nos espaços aéreos<sup>11</sup>.

Apesar de estudos anteriores considerarem que o macrófago alveolar correspondia ao estágio terminal de diferenciação de monócitos sanguíneos e que o macrófago intersticial correspondia ao estágio intermediário de diferenciação<sup>12</sup>, existem evidências consideráveis de que ambos os tipos de macrófagos representam populações distintas com atributos funcionais diferentes. Os macrófagos alveolares exibem maior atividade funcional relativa à inflamação e defesa antimicrobiana incluindo quimiotaxia, fagocitose, citotoxicidade e liberação de intermediários reativos de oxigênio e nitrogênio, Fator de Necrose Tumoral (TNF- $\alpha$ ) e Interferon Gama (IFN- $\gamma$ ). Por outro lado os macrófagos intersticiais expressam maior quantidade de receptor C3 e ICAM-1, são mais ativas na secreção de Interleucina-1 e Interleucina-6 e exibem uma maior expressão de antígeno la juntamente com maior função acessória. Portanto os macrófagos intersticiais têm

uma capacidade imunoregulatória pronunciada sugerindo um envolvimento maior nas respostas imunes específicas. Além disso, os macrófagos intersticiais apresentam uma capacidade proliferativa significativamente maior que os macrófagos alveolares o que parece estar relacionado com a manutenção do "pool" de macrófagos pulmonares em situações homeostáticas e patológicas<sup>11</sup>.

### 2. Fibroblastos

Os fibroblastos são células geralmente fusiformes responsáveis pela produção de elementos da MEC. São células que possuem forma alongada, núcleo elíptico, retículo endoplasmático rugoso e aparelho de Golgi bem desenvolvidos e numerosos filamentos de vimentina. Quando os fibroblastos derivados de tecidos normais crescem *in vitro*, estes adquirem fenótipos de miofibroblastos, apresentando um sistema de microfilamentos compostos basicamente por actina – este sistema é chamado de fibras de estresse. Na silicose é bastante relevante a participação dos fibroblastos no processo de reparo tecidual. Estas células são capazes de responder a agentes químicos que causam alteração dos seus genes, mais especificamente genes que estão relacionados com as proteínas da MEC e com as proteínas do citoesqueleto; estas alterações podem ser influenciadas por fatores de crescimento e citocinas liberados pelas células inflamatórias que estão presentes no local da lesão<sup>13</sup>.

### 3. Epitélio respiratório

Células epiteliais têm como característica básica apresentarem-se classificadas em subtipos específicos, exercendo como função básica o revestimento de diferentes locais do organismo, dentre os quais a árvore respiratória. No caso particular dos alvéolos, adquirem a denominação de pneumócitos I e II e possuem participação ativa no processo de trocas gasosas. Neste sentido, um crescente número de evidências aponta para um papel importante das células epiteliais das vias aéreas no estabelecimento do quadro inflamatório, fenômeno este, que parece estar associado a uma alteração fenotípica no sentido de levar à produção de uma variedade de mediadores que incluem prostaglandinas, citocinas e quimiocinas<sup>14-16</sup>. Mais ainda, estudos complementares demonstraram a capacidade de células epiteliais brônquicas em expressar moléculas de adesão (CD 11b/CD18, ICAM-1), o que de forma clara reforça a potencial contribuição destas células no recrutamento leucocitário para o foco inflamatório<sup>17</sup>.

### Mecanismos imunológicos

Fatores imunológicos têm sido implicados na patogênese da silicose, porém até o momento não há

muitas evidências para tal. Uma grande maioria de pacientes com silicose exibe hipergamaglobulinemia policlonal freqüentemente acompanhada por um aumento do fator reumatóide circulante, anticorpos anti-nucleares e complexos imunes. Estes achados são indicativos de estimulação policlonal não específica do sistema imune humoral<sup>18-20</sup>.

### Modelos experimentais

Os modelos animais de silicose reproduzem a seqüência de eventos da silicose humana<sup>21-26</sup> e têm sido explorados para a melhor compreensão dos mecanismos celulares e moleculares envolvidos na doença. Entretanto, não podemos afirmar que o modelo animal é uma reprodução fiel dos fenômenos ocorridos em humanos, principalmente pelo tempo de exposição e pela forma de inalação da sílica.

### Conclusão

Apesar de existirem diversos estudos sobre os mecanismos celulares e moleculares da silicose, ainda há muito para se estudar sobre o processo de fibrose pulmonar. Principalmente para que se possa criar um fármaco capaz de reverter o quadro de fibrose pulmonar.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Goldsmith DF, Winn DM, Shy CM. Silica, silicosis and cancer: Controversy in occupational medicine. New York: Praeger; 1986.
2. Davis GS. Pathogenesis of silicosis: Current concepts and hypotheses. Lung 1986;164:139-54.
3. Piguet PF, Collart MA, Grau GE, Sappino AP, Vassalli P. Requirement of tumor necrosis factor for development of silica-induced pulmonary fibrosis. Nature 1990;344:245-7.
4. Brody AR, Roe MW, Evans JN, Davis GS. Deposition and translocation of inhaled silica in rats. Quantification of particle distribution, macrophage participation, and function. Lab Invest 1982;47:533-42.
5. Fujimura N. Pathology and pathophysiology of pneumoconiosis. Current Opinion in Pulmonary Medicine 2000;6:140-4.
6. Vallyathan V, Castranova V, Pack D, Leonard S, Shumaker J, Hubbs AF et al. Freshly fractured quartz inhalation leads to enhanced lung injury and inflammation. Am J Resp Crit Care Med 1995;152:1003-9.
7. Brain JD. Mechanisms, measurement, and significance of lung macrophage function. Environ Health Perspect 1992;97:5-10.
8. Crowell RE, Heaphy E, Valdez YE, Mold C, Lehnert BE. Alveolar and interstitial macrophage populations in the murine lung. Exp Lung Res 1992;118:435-46.
9. Nicod LP. Pulmonary defense mechanisms. Respiration 1999;66:2-11.
10. Zhang P, Summer WR, Baghy GJ, Nelson S. Innate immunity and pulmonary host defense. Immunology Rev 2000;173:39-71.

11. Laskin DL, Weinberger B, Laskin JD. Functional heterogeneity in liver and lung macrophages. *J Leukoc Biol* 2001;70:163-70.
  12. Blas van Oud Alblas A, Van Furth R. The origin of pulmonary macrophages. *Immunobiology* 1982;161:186-92.
  13. Mariani TJ, Roby JD, Mecham RP, Parks WC, Crouch E, Pierce RA. Localization of type I procollagen gene expression in silica-induced granulomatous lung disease and implication of transforming growth factor- $\beta$  as a mediator of fibrosis. *Am J Pathol* 1996;148:151-64.
  14. Smith SM, Lee DK, Lacy J, Coleman DL. Rat tracheal epithelial cells produce granulocyte/macrophage colony-stimulating factor. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1990;2:59-68.
  15. Jany B, Betz R, Schreck R. Activation of the transcription factor NF- $\kappa$ B in human tracheobronchial epithelial cells by inflammatory stimuli. *Eur Respir J* 1995;8:387-91.
  16. Kinnula VL, Adler KB, Ackley NJ, Crapo JD. Release of reactive oxygen species by guinea pig tracheal epithelial cells in vitro. *Am J Physiol* 1992;262:708-12.
  17. Kai H, Yoshitake K, Isohama Y, Hamamura I, Takahama K, Miyata T. Involvement of protein kinase C in mucus secretion by hamster tracheal epithelial cells in culture. *Am J Physiol* 1994;267:526-30.
  18. Stankus RP, Salvaggio JE. Bronchopulmonary humoral and cellular enhancement in experimental silicosis. *J Reticuloendothel Soc* 1991;29:153-61.
  19. Youinou P, Ferec C, Cledes J, Zabbe C, Philippon P, Dewitte JD, Guillermin D, Clavier J. Immunological effect of silica dust analyzed by monoclonal antibodies. *J Clin Immunol* 1985;16:207-10.
  20. Castro HA, Silva CG, Lemle A. Estudo de imunoglobulinas, complementos e auto-anticorpos em 58 trabalhadores expostos à sílica. *J Bras Pneumol* 2004; 30:201-6.
  21. Reiser KM, Hesterberg TW, Haschek WM, Last JA. Experimental silicosis. I. Acute effects of intratracheally instilled quartz on collagen metabolism and morphologic characteristics of rat lungs. *Am J Pathol* 1982;107:175-85.
  22. Kumar RK. Quantitative immunohistologic assessment of lymphocyte populations in the pulmonary inflammatory response to intratracheal silica. *Am J Pathol* 1989;135:605-14.
  23. Ohtsuka Y, Munakata M, Ukita H, Takahashi T, Satoh A, Homma Y, Kawakami Y. Increased susceptibility to silicosis and TNF- $\alpha$  production in C57BL/6j mice. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:2144-9.
  24. Gossart S, Cambon C, Orfilla C, Lepert JC, Rami J, Carré P, Pipy B. Reactive oxygen intermediates as regulator of TNF- $\alpha$  production in rat lung inflammation induced by silica. *J Immunol* 1996;156:1540-8.
  25. Huaux F, Lardot C, Arras M, Delos M, Many MC, Coutelier JP et al. Lung fibrosis induced by silica particles in NMRI mice is associated with an upregulation of the p40 subunit of interleukin-12 and Th2 manifestations. *Am J Resp Cell Mol Biol* 1999;20:561-72.
  26. Davis GS, Pfeiffer LM, Hemenway DR. Expansion of interferon- $\gamma$  producing lung lymphocytes in mouse silicosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999;20:813-24.
  27. Arras M, Huaux F, Vink A, Delos M, Coutelier JP, Many MC et al. Interleukin-9 reduces lung fibrosis and type 2 immune polarization induced by silica particles in a murine model. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001;24:368-7. ■
-