

PONTO DA SITUAÇÃO/STATE OF THE ART

Ambiente e pulmão

Environment and lung

AJA ROBALO CORDEIRO*, C ROBALO CORDEIRO**

1. Ambiente

1.1. Conceito e enquadramento. Poluição atmosférica

O ambiente pode ser considerado como o conjunto dos agentes físicos, químicos e biológicos e também dos factores sociais com efeitos, directos ou indirectos e imediatos ou não, sobre os seres vivos e sobre as actividades humanas (75); ou, ainda, como o somatório de todas as condições e elementos que constituem o meio envolvente dos indivíduos e que influenciam o seu desenvolvimento e as suas actividades (31).

Embora o conjunto dos factores que integram o ambiente seja, genericamente, indissociável no seu todo, ele é, no entanto, susceptível de análises sectoriais. É o que sucede com a caracterização diferenciada dos ambientes biofísico e psicossocial e, no âmbito do

primeiro, com a análise ambiental dos seus factores mais importantes, tais como – segundo os critérios emanados, em 1975, da Direcção Geral de Saúde (30) – o ar, a água, o solo, os alimentos, o meio biológico e o *habitat*. É, também, aceitável a subdivisão dos factores constituintes do ambiente em dois grandes grupos: os animados, ou bióticos, e os inanimados, ou abióticos, de acordo, aliás, com as duas grandes áreas da nosografia humana em que eles intervêm etiológicamente (43).

De um modo geral, é corrente a classificação do ambiente em urbano, rural e industrial, consoante as suas características factoriais dominantes; também, aliás e de acordo com o *habitat* humano, o estudo do ambiente é susceptível de ser restringido ao interior dos edifícios (ambiente interior, domiciliário ou *indoor*) (74,85,90) ou ao ambiente em geral (exterior ou *outdoor*) (1,2,3,25,39,45,74). É, ainda, de conceder especial relevo ao ambiente profissional, aliás assinalado em inumerável bibliografia – expressa em monografias (5,11,17,47) e em outros trabalhos (18,21,25,31,53,61,67) e responsável por uma área nosológica de relevo em patologia respiratória.

A interface pulmão-ambiente constitui a maior e a preferencial via de contacto entre o homem e o

* Professor Catedrático Jubilado de Pneumologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

** Professor Auxiliar de Fisiopatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra e Consultor de Pneumologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra

Recebido para publicação: 00.11.30

ambiente, com os seus 20.000 litros de ar inalados diariamente, assim excedendo o peso da água e dos alimentos ingeridos (18,53,74). Aliás, a definição correcta das consequências da inalação do ar ambiente é muito complexa, nomeadamente em relação a factores como: a caracterização de agressões respiratórias durante curtos períodos de tempo; a necessidade de se destrinçarem agentes cumulativos; a pesquisa criteriosa de exposições ocupacionais independentes da actividade profissional; e, também, o papel eventualmente associado de hábitos tabágicos (67,83).

O estudo das características e dos mecanismos de agressão pulmonar pelo ambiente implica, obviamente, o conhecimento dos agentes aéreos susceptíveis de serem definidos tanto na fase dispersa (causas infecciosas; partículas de origem orgânica ou mineral) como na fase dispersante, gasosa, de aerossóis inalados. Aliás, os agressores de natureza gasosa (gases, vapores e fumos) podem ter origem em diversas fontes, quer exteriores (naturais; combustões, com origem na actividade de motores; indústrias), quer intradomiciliárias (cozinhas; aquecimentos; ar condicionado), quer, ainda, em poluições individuais, como o fumo do tabaco (85). Quanto às partículas presentes no ar, elas podem ser constituídas por elementos de aerossóis líquidos, agentes microbiológicos e, ainda, uma grande variedade de outras partículas, inorgânicas e orgânicas (24,25,45,65,75,76). Os parâmetros de interesse quanto à exposição ocupacional a vapores e a gases tóxicos são, especialmente, as suas identidade química e concentração; relativamente a partículas agressoras, interessa o estudo das suas dimensões e da sua morfologia. Aliás, consideram-se características constantes dos tóxicos inalados a sua identidade química e as dimensões e forma das partículas, ao contrário do seu nível de concentração, que, constituindo um elemento dinâmico, é, portanto, variável e resultante em diversas expressões da patologia respiratória dos trabalhadores (61).

Consideram-se, pois, determinantes da exposição profissional aos agentes inalados, quer gases quer partículas, alguns dos seus factores intrínsecos (reactividade química; pressão de vaporização; solubilidade;

forma e dimensões das partículas) e extrínsecos (níveis de produção e de ventilação; energia e temperatura das fontes; temperatura e humidade do meio ambiente; equipamento de protecção individual; higiene pessoal) (24,25,61,75). As partículas inaladas são susceptíveis de serem depositadas nas vias respiratórias por fixação gravitacional, impacte de inércia, difusão, intercepção e, ainda, embora em menor grau, por atracção ou repulsão electrostáticas. O conceito de Diâmetro Aerodinâmico Equivalente (DAE) é importante na descrição das dimensões das partículas, considerando-se como o diâmetro de uma unidade esférica com velocidade de fixação terminal idêntica ao da partícula em estudo (24,25,61).

Existe poluição atmosférica sempre que os constituintes normais do ar excedem os níveis considerados compatíveis com a saúde, ou quando a composição do ambiente aéreo está alterada pela presença de novos agentes com características agressivas.

Assim, em relação aos principais constituintes atmosféricos geradores de poluição e com eventual acção lesiva para o homem, têm sido estabelecidos, como prevenção e indicadores na luta contra os poluentes, valores máximos permissíveis (Portarias nº 286/93 e nº 623/96). No período de um ano, consideram-se valores limites do SO_2 e do NO_2 , em $\mu\text{g}/\text{m}^3$, respectivamente, 80-120 e 200; durante o curto período de uma hora, a concentração do CO não deve exceder 40.000 e, no período de oito horas, 10.000 $\mu\text{g}/\text{m}^3$; o O_3 não deve ultrapassar 110 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Quanto a partículas e ao Pb no ar inalado, a sua concentração não deve exceder, por ano e respectivamente, 150 e 2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (40,78,86,87).

No entanto, a poluição do ar, constituinte básico do ambiente, pode ser devida a muitas outras causas (físicas – radiações, calor, vibrações –, químicas e biológicas) (23,24,45,65,76,89), sendo, em qualquer das situações, obviamente, necessário distinguir entre poluição natural (2,3), industrial, urbana (37,40,86,87) e rural (82). De facto, a qualidade de vida no meio rural – e, nomeadamente, a que se encontra correlacionada com as actividades profissionais – está dependente da eventual presença de múltiplos aerocontami-

nantes: poeiras orgânicas, substâncias químicas, agentes microbianos e gases tóxicos. Entre as primeiras, destacam-se as originadas em cereais, polens, feno, fâneros e excreta de animais, assim como antigénios e toxinas de outros agentes animados (fungos, bactérias); no âmbito dos poluentes químicos, é relevante a contaminação por pesticidas, herbicidas, fertilizantes e outros compostos; quanto a agressões microbianas, destacam-se as devidas a micobactérias, rickettsias, parasitas e ainda a outros agentes (1,2,49,81,85,87).

Da inalação destes e de outros aerocontaminantes, podem resultar afecções respiratórias diversas, como o Pulmão dos Sulfatadores de Vinhas (4,58,93), quadros patológicos respiratórios em trabalhadores expostos a cereais e a seus derivados (49), outras granulomatoses pulmonares de causa inalatória (4,5,93), lesões pulmonares por pesticidas (59) e organofosforados, Pneumonites de Hipersensibilidade por contacto com aves (81) e, ainda, muitas outras afecções do aparelho respiratório de características profissionais em meio rural (82).

Em relação às condições atmosféricas, devem referir-se alterações de predomínio oxidante, salientando-se, em situações de normalidade, mesmo quantidades mínimas de ozono, e verificando-se que os óxidos de azoto atingem a superfície da terra, com as águas pluviais, como ácido nitroso (chuvas oxidantes); mas, quando de perturbações meteorológicas (com forte insolação, favorecendo reacções fotoquímicas e com inversão da temperatura, a par da produção, natural ou artificial, de elevadas quantidades de monóxido de azoto e de hidrocarbonetos reactivos), a atmosfera ambiente é poluída com quantidades anormais de óxidos de azoto e também com ozono. Estes gases oxidantes, associados a outros poluentes, são os constituintes essenciais do nevoeiro fotoquímico (*smog*), de gravíssimas consequências para o aparelho respiratório (acidentes de Londres, de Los Angeles, etc.). Saliente-se, a propósito, também a possibilidade de poluição exterior por *smog* industrial, devida à actividade nociva de óxido de enxofre e de aerossóis ácidos (2,3,92,93).

Deve realçar-se, a propósito de eventuais condições oxidantes do ambiente, que a instabilidade do oxigénio molecular, devida a condições particulares da sua estrutura electrónica, impele-o a captar electrões, o que, quando se verificar progressivamente (até 4 electrões), conduzirá à libertação de radicais livres, muito instáveis, com elevada capacidade intermédia de captação de um electrão e, portanto, altamente tóxicos para os compostos orgânicos assim oxidados. O ciclo destes radicais livres do oxigénio, com reduções progressivas (anião superóxido e oxidrilo), completa-se na produção de água, sendo o radical oxidrilo o mais activo e, portanto, altamente lesivo das estruturas orgânicas; e a sua produção nas diversas fases intermédias é contrariada por enzimas (superóxido dismutase; catalase; peroxidase) e por substâncias não enzimáticas (alfatocoferol; glutatião reduzido) (63).

A intensidade das agressões biológicas por estes radicais oxidantes (nomeadamente, a peroxidação dos lípidios poliinsaturados das membranas biológicas e a descaracterização das proteínas e dos ácidos nucleicos) confere a estes processos biológicos um particular interesse patogénico (21,60,63,68). De um modo geral, as agressões oxidantes dependem do agravamento de situações habituais (hiperóxia; poluição atmosférica), ou de condições novas (nevoeiro fotoquímico; radiações ionisantes).

Deve, também, salientar-se a existência de ambientes alergénicos, com uma grande variedade de factores susceptíveis de, face a condições predisponentes ou adjuvantes e à relevância de um terreno genético favorável, se assumirem como determinantes na eclosão de fenómenos alérgicos no aparelho respiratório (rinite; asma). Os factores alergénicos mais comuns nos ambientes interiores são os ácaros (*Dermatophagoides pteronyssinus* e *farinae*), os animais domésticos (excreções; secreções e componentes cutâneos de roedores, gatos, cães, baratas) e, ainda, fungos; nos ambientes exteriores, os alergénios mais frequentes são os polens e os fungos; e, nos ambientes ocupacionais, são demonstráveis múltiplos alergénios, de acordo com as actividades humanas

neles desenvolvidas (6,22,55).

Um caso especial de poluição interior é a dos Síndromes de Edifícios Doentes, presente em cerca de um terço dos edifícios de construção recente, fechados e com equipamentos de ar condicionado. Os agentes de poluição interior podem, assim, ser mantidos devido a frequente deficiência na renovação do ar; e, excluídas situações de causas infecciosa e imunogénica, reconhecem-se, na maioria das vezes, como agentes da poluição nesta Síndrome, as próprias instalações de ar condicionado, os alimentos e a sua preparação, gases (fumo do tabaco, combustões diversas), mobiliário e alcatifas, fibras de amianto, radão, etc.. Aliás, a par da necessidade de uma eficiente ventilação, que também corrija as variações prejudiciais do O₂, do CO₂ e da humidade ambiental, não é, ainda, de excluir a concomitância de factores psicogénicos e do *stress*. Justifica-se, a respeito desta Síndrome, uma referência às perturbações, mais alargadas, que se incluem na debatida situação de Alergia ou Doença do Século Vinte, a qual afecta, inespecificamente, uma minoria da população (cefaleias, enjoos, mau estar geral, etc.) (67,85).

Além das situações já encaradas como perturbações do ambiente exógeno em relação ao homem, justifica-se que se encarem, também, as condições decorrentes de alterações do ambiente endógeno, ou interno, relativamente ao ser humano.

De facto, o pulmão pode, igualmente, ser encarado como um microambiente endógeno ou interno, de características privativas e susceptíveis de condicionarem a capacidade de agressão do ambiente exógeno. Tais aspectos peculiares traduzem-se, também, como reflexo preferencial de patologia sistémica, quer por alterações de natureza infraclínica (subclínicas), quer sob a forma de quadros clínicos evidentes. Esta capacidade reactiva face a patologia sistémica traduz-se, pois, na assumpção do território pulmonar como "terreno" susceptível de múltiplas cambiantes de resposta contra as agressões, exógenas como endógenas (70).

Aliás, o conceito de "terreno" implica - no pulmão como em quaisquer outros órgãos - a facilitação (ou,

em outras circunstâncias, a resistência), por causas genéticas ou adquiridas, relativamente à instauração de quadros patológicos. Daí que este conceito se situe numa área relativamente indefinida, de constelação patogénica múltipla e de que se não podem excluir quadros de fundamentação ainda por esclarecer.

Nesta perspectiva abrangente, merecem ser salientados: distúrbios pulmonares diversos (genopatias, embriopatias ou, mesmo, patologia adquirida), que são susceptíveis de constituir terreno favorável à acção patogénica de agentes extrínsecos; condicionamentos genéticos que podem modular o rebate de determinados factores, como epítopes favorecedores, sobre o aparelho respiratório; estudos decorrentes da Lavagem Broncoalveolar e transplantações pulmonares que têm facultado sugestivos esclarecimentos quanto ao ambiente pulmonar, endógeno.

Assim, a patologia pulmonar consequente a alterações genéticas pode constituir terreno favorável a agressores do ambiente exógeno. É o caso, por exemplo, da Fibrose Quística (inexpressividade funcional de um gene do cromossoma 7) e é, também, o que sucede em indivíduos com Enfisema Pulmonar com terreno genético (alelo mutante Inibidor Alfa-1 das Proteases, localizado no cromossoma 14); no primeiro caso o terreno pulmonar condiciona a agressão electiva por *Pseudomonas aeruginosa* e, no segundo, facilita a acção de oxidantes exógenos (fumo do tabaco e outros), assim como de outros agressores do ambiente (70).

Aliás, embriopatias pulmonares muito diversas (hipogenesias, bronquiectasias, quistos, sequestrações, etc.), assim como afecções posnatais, podem estar na origem, como ambiente pulmonar predisponente ou condicionante, de afecções respiratórias muito diversas, de que as infecções de origem inalatória constituem paradigma.

A Atopia é um exemplo clássico das correlações indirectas da genética com a patologia respiratória, sugestivamente integrada no triângulo Atopia/ Hiperreactividade Brônquica/Genética (estudos sobre o cromossoma 6, o cromossoma 11q e antígenos HLA); mas também outras condições têm sido estuda-

das, como a predisposição de portadores do gene HLA-DPB Gen 69 (44,77) para a instauração, por via inalatória, de Beriliose. Aliás, sendo inegável o papel relevante do ambiente, especialmente em jovens, na eclosão de quadros clínicos de alergia respiratória, a correlação do terreno atópico quer com a apresentação de epítopes alergizantes quer com terreno genético (nomeadamente, HLA), afigura-se, à luz dos conhecimentos actuais, admissível. Mas também parecem susceptíveis de ponderação, como risco genético para Atopia, taxas variáveis de retardamento da maturação pós-natal da competência imunológica dos linfócitos T.

Aliás, também em patologia pulmonar de outra natureza – nomeadamente quando evidenciável apenas em parte das populações expostas – tem sido sugerida a intervenção de factores predisponentes de natureza genética (Silicose, Asbestose); e também no âmbito da predisposição para a Tuberculose Pulmonar – como afecção profissional em agentes de saúde – têm sido efectuados estudos acerca da responsabilidade de antigénios do Complexo HLA.

A susceptibilidade para patologia pulmonar pode, ainda, estar correlacionada com a diferenciação, no microambiente endógeno pulmonar, de quadros linfocitários e citocínicos dos tipos TH-1 e TH-2; por vezes, dir-se-á que uma mesma afecção se poderá apresentar sob um ou outro perfil, como é o caso da Tuberculose (se é que, então, um dos quadros patogénicos TH não poderá, mesmo, evoluir para o outro). Também a definição, pela Lavagem Broncoalveolar, de situações de Alveolite Subclínica (infraradiológica e infraclínica) faculta aliciantes sugestões quanto à patogenia do microambiente do Pulmão Profundo em múltipla patologia, extrínseca (Pneumoconioses, Pneumonites de Hipersensibilidade) ou intrínseca (Conectivopatias, Sarcoidose). Na verdade a detecção de Alveolites Subclínicas pode exprimir simples reacções inflamatórias/imunológicas do Pulmão Profundo (como em patologia pulmonar profissional (10, 70, 81)), ou constituir a exteriorização de distúrbios estruturais incipientes daquele compartimento pulmonar (70).

Constitui, pois, fenómeno patogénico plenamente

aceite a circunstância de alterações pulmonares de diverso tipo (por genopatia, embriopatia, ou lesões adquiridas) poderem constituir terreno favorável à eclosão de patologia associada através da interacção de agentes exógenos variados. Noutras circunstâncias, o terreno pulmonar exterioriza-se, indirectamente através de processos patogénicos frequentemente ignorados, que estão na génese de "pneumotropismo", absoluto (em todos os casos) ou relativo (apenas em alguns dos doentes, apesar de todos se encontrarem, aparentemente, em idênticas circunstâncias). Factores gerais, ou afins, parece então sobrelevarem os locais, transferindo para um "terreno pneumótropo" o conceito mais restrito de "terreno pulmonar"; então, a associação determinante de outros agentes, nomeadamente inalatórios (como os profissionais), é susceptível de constituir processo patogénico a considerar (71).

1. 2. Reacção respiratória contra as agressões do ambiente

Os processos definidos nas vias aéreas contra as agressões do meio ambiente, assim como a expressão clínica do seu rebate patogénico, diversificam-se, topograficamente, desde as Vias Respiratórias Superiores até ao Pulmão Profundo, com escalões intermédios nas Vias Aéreas de Condução (72).

Os variados tipos de agressores são susceptíveis, de acordo com as suas características privativas, de intervirem patogénicamente em todo o percurso da corrente aérea.

Relativamente à capacidade de deposição de partículas, as vias respiratórias são, também, susceptíveis de subdivisão em três compartimentos ou escalões: nasofaríngeo, traqueobrônquico (região torácica) e alveolar (região de trocas gasosas). No primeiro destes compartimentos, a deposição de partículas efectua-se, principalmente, por fixação gravitacional, por intercepção e por impacte de inércia de partículas de maiores dimensões (DAE superior a 10 μm); pelo contrário, a deposição de partículas no compartimento traqueobrônquico é, devido à menor

velocidade da corrente aérea, bastante menor do que a verificada nos outros escalões, não obstante a sua captação nas zonas de divisão traqueobrônquica; e, no compartimento alveolar, a deposição de partículas inferiores a $1 \mu\text{m}$ é realizada por difusão, sendo partículas maiores, mas com DAE inferior a $10 \mu\text{m}$, retidas, nessa área, por fixação ou por impacte (61).

Contra as partículas inaladas estabelecem-se defesas anatomofuncionais logo nas Vias Respiratórias Superiores, nomeadamente: a turbulência da corrente aérea e a consequente retenção, por impacte, de partículas inaladas volumosas (de diâmetro igual ou superior a $10 \mu\text{m}$); o aquecimento e a humedificação do ar inalado, com a consequente diminuição, por solubilização, da toxicidade de gases eventualmente lesivos; a intervenção dos seios paranasais, com as suas ventilação e defesas próprias; a sua eficaz capacidade antiinflamatória e imunológica. As características agressivas de gases inalados dependem, além da sua constituição química, também de outros factores, como a duração da agressão, constituindo, assim, as Vias Respiratórias Superiores o primeiro escalão defensivo do aparelho respiratório (diluição, termorregulação, acção antitóxica) (72).

Atingidas as Vias Respiratórias Inferiores, nelas se poderão desencadear processos fisiopatológicos diversificados face às agressões gasosas: broncoconstricção (SO_2 , NO_2 , O_3); hiperreactividade brônquica (O_3); bronquite (ácidos, SO_2); lesão enfisematosa (O_3); lesão epitelial, eventualmente necrosante e aguda ou crónica (O_3); aumento da permeabilidade epitelial (O_3); agravamento de situações de asma (NO_2 , SO_2 , ácidos); eventual compromisso das defesas de tipo celular (O_3 , NO_2) e da depuração mucociliar (H_2 , SO_4); intoxicação carbóemoglobínica (CO). Nos quadros clínicos salientam-se os processos inflamatórios agudos das Vias Aéreas, bronquite com dispneia sibilante, agravamento de situações de asma e Síndromes de Disfunção Reactiva das Vias Aéreas e de Dificuldades Respiratórias do Adulto.

As defesas mecânicas do aparelho respiratório contra as agressões inalatórias do ambiente, nomeadamente por partículas, são condicionadas, além da

intervenção dos factores já atrás mencionados, ainda por outros: sua deposição preferencial em regimes aéreos turbulentos; reflexos broncoconstritor e tussígeno. Características condicionantes das defesas das Vias Aéreas de Condução contra os agressores inalatórios incluem, ainda: a capacidade de drenagem mucociliar face a agentes microbiológicos, assim como os mecanismos que se opõem às suas capacidades de adesão e de colonização; a actividade fagocitária presente nas mucosas; a intervenção da Substância Tensoactiva; o nível de opsonização (67,72).

Quanto aos mecanismos de defesa específica contra os agressores do aparelho respiratório, eles pressupõem, para além de uma capacidade antigénica e imunogénica dos agentes estranhos, a presença de estruturas diferenciadas de resposta imunológica.

Entre estas, salienta-se o Sistema Linfóide Associado aos Brônquios (BALT), diferenciado nas Vias Aéreas a montante do Pulmão Profundo e que constitui, com o seu envolvimento linfocitário predominante, o equivalente respiratório de sistemas imunológicos comuns às mucosas (intestinal-GALT; conjuntival; salivar; glandular exócrino; genitourinário). As estruturas diferenciadas dependentes do BALT são constituídas por linfoepitélio e por folículos linfóides, estes de localização submucosa e justaarterial; aliás, poderá assinalar-se, também, que a sua presença, em várias espécies animais, terá frequência variável: sugestivamente constante no rato e no coelho; entre 30 e 50% na cobaia e no porco; ausência no gato. Admite-se, ainda, que, não estando definidos, ou apresentando-se apenas esboçados quando do nascimento (e, mesmo, ulteriormente, em animais preservados de contacto microbiano), os folículos linfóides sejam objecto de desenvolvimento ulterior como estruturas linforreticulares face a estimulações antigénicas posnatais (15,16,72).

Sem se pormenorizarem, nesta oportunidade, os mecanismos que levam, no aparelho respiratório, à síntese de IgA e de cadeias J pelos linfócitos submucosos, nem os processos que conduzem à formação de centros germinativos do BALT necessários à diferenciação dos linfócitos B, podem também desencadear

se, nas Vias Aéreas de Condução, quadros inflamatórios de natureza inespecífica com intervenção sobre as estruturas epiteliais, nomeadamente as mucogénicas, e com tradução patológica em processos obstructivos das Vias Aéreas (como a Bronquite Crónica), assim como processos de natureza imunogénica (Pneumonites de Hipersensibilidade, no caso de partículas orgânicas; Asma Brônquica por inalação de substâncias alergénicas, como os polens; reacções diferenciadas de tipo imunológico na inalação de partículas minerais como o Berílio).

Face a agressões inalatórias do ambiente que atingem o Pulmão Profundo, os processos defensivos diferem, substancialmente, dos que se estabelecem, nas zonas pulmonares a montante. Os agentes que alcançam os territórios bronquiolares periféricos e alveolares apresentam, aliás, características aerodinâmicas diferenciadas, com dimensões inferiores a cerca de 3 µm; agressores microbianos e partículas orgânicas ou minerais encontram, então, elementos celulares que, a par de componentes bioquímicos locais (Surfactante, Oponinas; Complemento; Lisozima; Proteases; mediadores inflamatórios de origem celular múltipla; etc.) (52,57,60,66,79,80), constituem uma linha de defesas inespecíficas; nela intervêm, também, as células dendríticas e os macrófagos alveolares e também células linfocitárias *Natural Killer*, estas susceptíveis de, sem restrição HLA, exercerem acção lítica sobre células fagocitantes de agentes virusais. Por sua vez, os neutrófilos são atraídos aos microambientes inflamatórios por vias quimiotácteis diversas, sendo predominantes nas fases iniciais da constituição das reacções contra as agressões exógenas (67).

As reacções do Pulmão Profundo contra a inalação de partículas inanimadas de natureza mineral revestem-se de características peculiares face à sua diferenciada capacidade agressiva (Sílica, cristalina ou amorfa; Asbesto; Carvão; Ferro; etc.). A resposta pulmonar será, então, condicionada pelas dimensões dos agentes agressores, pela sua forma, pelas características fisicoquímicas da sua superfície e pela sua concentração no ambiente exógeno. Também poeiras

mistas, como as do pó de Cimento, são susceptíveis de alcançar o Pulmão Profundo, embora, também devido às suas propriedades higroscópicas, sugestivamente em menor quantidade em relação às partículas minerais comuns (8,34,68).

Para além do que se referiu, em 2. 1., sobre os mecanismos de resposta do Pulmão Profundo às agressões por partículas minerais, devem-se sublinhar duas referências à intervenção dos neutrófilos e dos linfócitos.

Quanto aos neutrófilos, o seu número encontra-se aumentado tanto nas agressões iniciais pela Sílica, como também no decurso de intensas exposições profissionais; a lavagem broncoalveolar permite evidenciar este facto, assim como aumentos, aliás em regra moderados, do seu número no Pulmão Profundo de silicóticos (68,69,72).

Relativamente aos linfócitos, pode salientar-se que, nas exposições crónicas em ambientes profissionais por partículas minerais, é frequente, também, o seu progressivo envolvimento, por vezes associado a um aumento dos macrófagos e, como se referiu, também dos neutrófilos.

Quanto às populações linfocitárias presentes no sangue e no Líquido de Lavagem Broncoalveolar de silicóticos (e, também, em trabalhadores expostos à inalação de partículas de ferro – aliás nem sempre – e de poeiras de cimento), verifica-se aumento das linhagens CD₈ e inversão da relação CD₄/CD₈. Por outro lado o valor daquela relação pode encontrar-se aumentado como resposta à inalação de outras partículas minerais (Asbesto, Berílio); em modalidades específicas de agressão, o tipo de alveolite e a relação CD₄/CD₈ poderão depender de factores cronobiológicos particulares (relação CD₄/CD₈ diminuída em Silicoses reticulonodulares e elevada em formas avançadas, confluentes e maciças?) (26,69,70).

A inalação de ar poluído é, pois, susceptível de provocar lesões pulmonares de diversificadas expressões, patogénica e clínica, instauradas mau grado as defesas respiratórias envolvidas no combate contra as agressões do ambiente.

2. Exposição pulmonar profissional.

Pneumoconioses

A exposição respiratória profissional; nomeadamente do tipo pneumoconiótico, tem sido largamente tratada, de forma acessível, quer em capítulos diferenciados de obras dedicadas ao aparelho respiratório (24,33,35,51,72), quer em monografias que lhe são, especificamente, dedicadas (4,5,47,48,56,85,93).

Sendo aceite que são em pequeno número as doenças pulmonares exclusivamente devidas à exposição profissional, o papel dos estudos epidemiológicos considera-se relevante na sua identificação, até porque há aspectos nesta patologia que têm sido melhor esclarecidos pela epidemiologia do que pelo recurso a outras disciplinas médicas.

Aliás, a metodologia a que, habitualmente, se recorre para o estudo, em vários domínios, das doenças respiratórias profissionais visa, fundamentalmente, o esclarecimento de questões definidas, como a frequência de determinada afecção e a possibilidade da sua identificação precoce, neste caso afim de se poder considerar viável a prática de intervenções com a finalidade de se conseguir melhorar o seu prognóstico.

As doenças profissionais pulmonares, quanto ao seu período de latência – desde a exposição inalatória ao agressor até à evidência de doença –, podem classificar-se em dois grupos: de curta latência (Asma Ocupacional, Pneumonite de Hipersensibilidade, Edema Agudo Pulmonar) e de longa latência (Pneumoconioses, Neoplasias Pulmonares, Mesoteliomas, Bronquite Crónica, Enfisema Pulmonar) (54).

Aliás, por vezes, as Pneumoconioses devidas a uma mesma partícula mineral inalada podem exteriorizar-se – clínica, funcional e radiologicamente – sob diferentes modalidades, como sucede, por exemplo, com a Pneumoconiose dos Mineiros de Carvão (forma simples; Fibrose Maciça Progressiva; Síndrome de Caplan-Colinet) e com a Silicose (nodular; complicada – conglomeração das lesões, tuberculose pulmonar ou Síndrome de Caplan).

2.1. Etiopatogenia

Como se tem vindo a salientar, quaisquer que sejam os locais de trabalho (em indústrias, em minas, na construção de túneis, em escritórios, no próprio ambiente domiciliário e em múltiplos outros ambientes profissionais), pode o aparelho respiratório dos trabalhadores estar sujeito a agressões ambientais inalatórias, de acordo com as actividades ocupacionais exercidas e, conseqüentemente, com os agentes tóxicos inalados.

De facto, a patologia respiratória profissional (ou, num sentido lato, ocupacional) compreende um largo espectro de reacções e de doenças desde as fossas nasais até aos alvéolos, podendo apontar-se, como suas causas mais comuns, as seguintes: gases, vapores e fases dispersantes de fumos, como os oxidantes, entre os quais elevadas concentrações de oxigénio (oxigénio hiperbárico) e compostos nitrosos (NO_2 e NO_3 , nas indústrias de decapagens e de soldaduras por arco) modificadores do pH celular, compostos sulfurosos (SO_2 e SO_4H_2 , em galvanoplastias e em decapagens) e gases asfíxicos (COCl e NH_3 , em indústrias de plásticos e de isocianatos, cloradas e amoniacais); agentes metálicos (Mg, Cu, Co, Al, Cd), susceptíveis de ausência, ou de diversos graus, de exteriorização clínica, assim como de quadros radiológicos de compromisso em diversas gradações. Na categoria dos agentes inanimados inaláveis, devem citar-se: partículas orgânicas, responsáveis por Pneumonites de Hipersensibilidade, e partículas inorgânicas, como o Fe, o C, o Cr e o Ba, geradoras de Pneumoconioses hipofibrogénias, ou de sobrecarga, e ainda como o Si (na forma de Sílica, ou óxido de Si), e silicatos (Asbesto, Talco), Be, W, em Pneumoconioses fibrogénias ou esclerogénias. Quanto aos agentes animados presentes no ambiente aéreo (Bacterianos, Virussais e outros), podem desencadear quadros patológicos, por exemplo, em profissionais da saúde.

Apenas se abordam, neste contexto, as Pneumoconioses, entendidas como processos patológicos do Pulmão Profundo devidas à retenção e à acumulação de partículas inorgânicas minerais, nomeadamente em

meio ocupacional. Deve referir-se, no entanto, que podem instaurar-se quadros patológicos desta natureza sem contexto profissional (Pneumoconioses por inalação de areias de desertos norteafricanos), ou em situações apenas indirectamente correlacionáveis com a actividade profissional (processos pulmonares devidos ao Asbesto em familiares de trabalhadores); e, ainda, que para além das numerosas Pneumoconioses clássicas, têm sido descritas modalidades menos frequentes (em lapidadores de diamantes, em polidores de prata e de ouro, etc.) (11).

Aceite a tradicional distinção entre Pneumoconioses hipofibrogénias ou, mesmo, afibrogénias (de depósito, ou de sobrecarga) e fibrogénias (ou esclerogénias), incluem-se, entre as primeiras, as devidas ao Ferro, ao Estanho, ao Bário, ao Zinco, ao Alumínio e ao Carbono em inalação simples e pouco intensa; e, entre as fibrogénias, as condicionadas pela Sílica cristalina, por Silicatos (Asbesto, Talco, Caolino, Mica), pelo Carbono e por Sílica associada a agentes hipofibrogénios (Poeiras Mistas), como o Ferro e o Carbono, este sob a forma mineral. Quanto ao "Metal Duro" (ou "Hard Metal") (50), — formado por uma liga de carboneto de Tungsténio numa matriz de Cobalto (este como o principal factor de patologia pulmonar) com quantidades menores de Níquel, Crómio, Titânio, Vanádio, Tântalo ou Molibdeno —, ele é responsável por incidências bastante baixas de lesões fibrogénias, acompanhadas, por vezes, de células gigantes bizarras.

Analisando-se, agora, algumas das Pneumoconioses hipo/afibrogénias, por sobrecarga ou depósito, devem salientar-se as seguintes: Siderose, devida à inalação de Ferro (Hematite) e relacionada com actividades profissionais em minas, siderurgia, soldaduras por arco, polimento de metais nobres; Estanose, por inalação de Estanho (Cassiterite) e susceptível de ser desencadeada durante o tratamento e o revestimento por Estanho, na produção de ligas e em cerâmica; Baritose, devida à inalação de Bário (Sulfato), presente em mineiros, pintores, na produção de cerâmica e de têxteis, ou em pirotecnia e, também, no tratamento de borracha; Antracose simples, por inalação de Carbono puro, como no recurso à Grafite.

Em certas circunstâncias, como em trabalhadores de cerâmica refractária, de fundições, de aço, de lubrificantes, de eléctrodos de Grafite, pode verificar-se inalação de Carbono misturado com impurezas minerais; quando de exposições directas e intensas a Carvão mineral, nomeadamente em mineiros, as lesões fibrogénias podem ser muito evidentes (Antracose/Pneumoconiose do Carvão) (24,56,72).

No domínio das Pneumoconioses fibrogénias, ou esclerogénias, devem referir-se as seguintes: Silicose, em trabalhadores de ambientes contaminados com Sílica livre cristalina (Quartzo; Cristobalite; Tridimite), constituindo esta Pneumoconiose uma situação relativamente frequente em múltiplas actividades profissionais (minas, pedreiras, cerâmica, jactos de areia, fundições, abrasivos, etc.); Pneumoconiose do Carvão ("Coal Workers' Pneumoconiosis"), devida à inalação de Carvão mineral, com outros minerais, metais ou compostos orgânicos (Antracite, Linhite, Betuminoso), demonstrável em mineiros de carvão e em trabalhadores de fornos; Beriliose, por inalação de Berílio (Silicato de Alumínio e Berílio, presente em trabalhadores de minas, fabrico de lâmpadas fluorescentes, aeronáutica, indústria vidreira); Asbestose, devida a actividades em ambientes contaminados por fibras de Asbesto (Crisotil, Amosite, Crocidolite, Tremolite, Antofilite, Actinolite) e demonstrável em trabalhadores de minas com fibras asbestósicas, de isolamentos térmicos, de construção naval e civil, de têxteis e de indústria automóvel; Talcoose, devido à inalação, em ambientes profissionais, de Talco (Silicato de Magnésio hidratado), o que se pode verificar em trabalhadores de minas, de cerâmica, de cosmética e das indústrias de papel e de borracha; Antracossilicose e Siderossilicose, por inalação, em ambientes profissionais (minas, fundições) de Carvão ou Ferro associados à Sílica (72).

Opondo-se à actividade patogénica de poeiras minerais no aparelho respiratório, vão-se nele desencadear processos reaccionais e lesionais em todos os seus escalões, na dependência de factores comuns às partículas ou privativos de cada uma delas e, aliás, já anteriormente referidos (alínea 1. 2.) e também na

dependência das características biológicas de cada trabalhador (susceptibilidade), que justificam a eclosão de quadros patológicos apenas numa fracção dos trabalhadores expostos; outro factor determinante na patogenia das Pneumoconioses é, também, a intensidade da exposição e a sua duração, habitualmente calculada em anos.

Os aspectos mais relevantes dos quadros de alveolite desencadeados por cada tipo de partículas foram, também, já analisados; quanto às reacções granulomatosas eventualmente presentes, acentue-se agora, apenas, que elas podem apresentar características variadas, imunológicas (Beriliose: epitelióide/sarcóide) ou não imunológicas (processos de agressão por múltiplos corpos estranhos).

Aliás, parece legítimo voltar a referir aqui, a respeito das Pneumoconioses, que, em relação aos parâmetros Alveolite/Granuloma/Fibrose, eles são susceptíveis de associações peculiares: predomínio linfocitário CD₄ (Asbestose; Beriliose) ou CD₈ (Silicose e Siderose, aliás, por vezes, com predomínio CD₄; agressões pulmonares por poeiras de cimento e pela sulfatação de vinhas, aliás de correlação discutível com Pneumoconioses); presença (Beriliose; Talcose; Silicose) ou ausência (Asbestose) de granulomas; demonstração (Silicose; Asbestose) ou não (Silicose por Sílica amorfa) de reacção fibrogénia. Considera-se, também, que estas variedades patogénicas estão condicionadas pela reacção inicial, no microambiente alveolointerstitial das Pneumoconioses, do macrófago alveolar e das células *Natural Killer*, assim como pela resposta ulterior das células inflamatórias e estruturais do Pulmão Profundo à síntese de citocinas por alguns elementos celulares (25,42,72).

De facto, os macrófagos alveolares, activados pelas partículas fagocitadas, libertam mediadores que conduzem ao recrutamento de células inflamatórias nas paredes bronquioloalveolares (citocinas, metabólitos do ácido araquidónico). Nesta alveolite predominam, tal como tem sido demonstrado por Lavagem Broncoalveolar, células linfocitárias, acompanhadas por macrófagos e, em algumas circunstâncias, por neutrófilos. A matriz extracelular do Pulmão Profun-

do é lesada por radicais oxidantes, por enzimas proteolíticas e pela elastase, cabendo aos macrófagos e aos neutrófilos particular responsabilidade neste processo inflamatório; a ele se segue uma fase de neovascularização e de reepitelização, que, quando anormal, pode conduzir à fibrose (25,73).

Aliás, são múltiplos os mediadores inflamatórios que, através da sua síntese predominantemente macrófágica, podem conduzir à fibrogénese no Pulmão Profundo (Interleucinas - IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 -, TNF-alfa, MIP-1 alfa e MIP-2); as quimiocinas precedem o recrutamento de células inflamatórias nas vias respiratórias, o mesmo sucedendo com a TNF-alfa em relação aos neutrófilos; também moléculas de adesão (ICAM-1) intervêm em fenómenos de natureza vascular, sendo, ainda, os processos de alveolite complicados pelos mediadores inflamatórios das células epiteliais e endoteliais; no entanto, parece ser ao TGF-beta que compete o papel determinante na patogenia da fibrose pulmonar (proliferação fibroblástica; síntese de Fibronectina e de Colagénio); e a proliferação dos Pneumócitos do Tipo II será induzida pelo TGF-alfa, assim como, em casos de Fibrose Maciça Progressiva, pelos factores FGF, PDGF e IGF (72).

Nas Pneumoconioses esclerogénias, a fibrose é de predomínio intersticial, frequentemente associada a lesões granulomatosas (nódulos fibroialinos na Silicose; nódulos fibroconióticos nas Pneumoconioses de poeiras mistas; granulomas bem celularizados na Beriliose e na Talcose).

De salientar, também, que a patogenia das Pneumoconioses é susceptível de se intrincar com a da Artrite Reumatóide (Silicose; Pneumoconiose do Carvão) e com a das Conectivopatias em geral, em sugestiva correlação com a hipergamaglobulinémia frequentemente presente em Pneumoconioses e com intervenção das Proteínas de *Stress*, ou de Choque Térmico.

Também as Vias Aéreas de Condução estão expostas a agressões no decurso de Pneumoconioses (Bronquite Profissional/Industrial); e a expressão funcional de uma Síndrome Ventilatória Obstrutiva das Pequenas Vias Aéreas em Pneumoconioses de

sobrecarga pode ser consequência da deposição das partículas inaladas nas áreas envolventes dos Bronquíolos Terminais Respiratórios.

2. 2. Patologia

Para além de características específicas a que se fará referência, a expressão clínica das Pneumoconioses é relativamente unívoca.

Os seus quadros clínicos e radiológicos iniciais são, na verdade, monótonos, sendo a evolução clínica das Pneumoconioses condicionada, ao longo de anos, pela sua modulação por características próprias. Na verdade, a sua sintomatologia inicial é nula ou, quando muito, extremamente discreta (fase inicial com eventual Alveolite Subclínica; crepitações audíveis no fim da inspiração); tosse, expectoração e dispneia são, então, sintomas devidos a doenças coincidentes com a Pneumoconiose simples. Pelo contrário, as Pneumoconioses evoluídas e avançadas são acompanhadas de dispneia mais intensa, de expectoração e, no caso da Pneumoconiose do Carvão, de melanoptises, estas devidas à necrose – com ulterior escavação – de lesões complicadas. Frequentemente, a dispneia de esforço – e, em raras ocasiões, em repouso –, sendo de evolução progressiva, é o único sintoma presente (25).

Ainda a respeito da demonstração de sinais clínicos nas Pneumoconioses, a presença de crepitações inspiratórias, são, antes, frequentemente, expressão de um processo patológico a complicar as Pneumoconioses; e a associação de lesões de Enfisema ou de Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica, pode ser detectada pela auscultação de roncós e de sibilos expiratórios.

No entanto, o diagnóstico das Pneumoconioses não se fundamenta na presença de um quadro clínico, mas antes na associação de alterações no exame radiográfico do tórax a uma história convincente de exposição profissional a poeiras minerais. Aliás, além dos elementos referenciados, é, também, sugestiva a demonstração de anomalias da função respiratória

(54), que constituem parâmetro de referência relativamente à avaliação de incapacidade respiratória.

Em quadros clínicos avançados, as Pneumoconioses podem evoluir para a insuficiência respiratória e também, eventualmente, para a descompensação cardíaca; ainda o quadro clínico se pode, por vezes, associar (Silicose, Pneumoconiose do Carvão) a Artrite Reumatóide e a Conectivopatias em geral, como a Esclerodermia, o Lupus Eritematoso Disseminado e a Dermatopolimiosite, a infecções – micobacterianas (Silicose) ou outras – e, em alguns casos, a neoplasias malignas (Asbestose: mesotelioma pleural). Apresentam-se adiante, aliás, características diferenciais de algumas Pneumoconioses.

Quanto aos seus quadros radiológicos, a sua definição foi apresentada, em 1980, pela Organização Internacional do Trabalho.

Assim, as opacidades pleuropulmonares das Pneumoconioses classificam-se em parenquimatosas e pleurais, subdividindo-se as parenquimatosas em pequenas (de dimensões até 10mm e subdivididas em nodulares e irregulares) e grandes (de dimensões superiores a 1cm). As nodulares, por sua vez, designam-se por *p* (diâmetro inferior a 1,5mm), *q* ou *m* (diâmetro entre 1,5 e 3mm), *r* ou *n* (diâmetro de 3 a 10mm); as opacidades irregulares são designadas por *s* (lineares/finas), *t* (irregulares/médias) e *u* (irregulares/espessas, marmoreadas). Quanto ao seu número, estas pequenas opacidades subdividem-se nos graus 0 (ausentes ou em menor número do que em 1), 1 (em pequeno número), 2 (numerosas, mas com retículo visível), e 3 (muito numerosas e com retículo não ou pouco visível); e, quanto às suas extensão e localização pulmonares, são designadas por *RU* (zona superior direita), *RM* (zona média direita), *RL* (zona inferior direita), *LU* (zona superior esquerda), *LM* (zona média esquerda) e *LL* (zona inferior esquerda).

Relativamente às grandes opacidades parenquimatosas, elas são consideradas dos tipos *wd* e *id*, consoante forem, respectivamente, bem ou mal definidas; aliás, de acordo com os seus diâmetros, elas são classificáveis, ainda, em *A* (diâmetro, ou sua soma,

entre 1 e 5 cm), *B* (diâmetro maior que em *A*, ou sua soma inferior a um terço de campo pulmonar) e *C* (soma dos diâmetro das opacidades superior a um terço de campo pulmonar).

O rebate radiológico pleural é definido, quanto ao seu espessamento, como *a* (inferior a 5mm), *b* (espessura entre 5 e 10mm) e *c* (superior a 10mm), e, no que respeita à sua extensão, como 1 (inferior a 1/4 da parede torácica lateral), 2 (entre 1/4 e 1/2) e 3 (superior a 1/2 da mesma parede). Quanto à eventualidade de calcificações pleurais, definem-se como 0 (sua ausência), 1 (soma dos diâmetros maiores inferior a 2cm), 2 (idem: entre 2 e 10cm) e 3 (idem: superior a 10cm).

Deve, também, acentuar-se que, em situações sugestivamente iniciais e até prerradiológicas, o recurso à Tomografia Axial Computorizada de Alta Resolução pode vir a considerar-se adjuvante ou, mesmo, essencial.

Como exemplo das alterações radiológicas do tipo nodular (pequenas e arredondadas) presentes em Pneumoconioses, podem citar-se a Silicose, a Doença Aguda do Berílio, a Pneumoconiose do Carvão, a Talcoose, a Siderose, a Estanose e a Baritose; a Asbestose, a Doença dos Metais Pesados (e, aliás, também a Talcoose) caracterizam-se por opacidades radiológicas reticulares (pequenas e irregulares). A associação, às imagens nodulares, de opacidades de maiores dimensões pode encontrar-se em formas complicadas da Pneumoconiose do Carvão (Fibrose Maciça Progressiva, Síndrome de Caplan) e, também, em formas de Silicose complicadas (conglomerados, tuberculose pulmonar, Síndrome de Caplan). Também algumas formas nodulares de Pneumoconiose podem evoluir até à demonstração de fibrose dos lobos superiores (Silicose com Tuberculose; Fibrose devida a poeiras mistas; patologia pulmonar causada pelo Berílio) (54).

No domínio das alterações da Função Respiratória, as Pneumoconioses exprimem-se, em fase já relativamente evoluída, por Síndromes Ventilatórias Restritivas ou, eventualmente, Obstrutivas, neste caso com complicação por Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica/Bronquite Ocupacional, ou com rebate em

áreas peribronquiolares (Pneumoconioses de sobrecarga), ou, ainda, por concomitância de hábitos tabágicos. No entanto, como a sua detecção nem sempre é precoce, devem salientar-se o valor diagnóstico da diminuição dos volumes pulmonares (Capacidade Vital/Capacidade Vital Forçada), do compromisso da DLCO, da presença de quadros de hipoxémia e das alterações verificadas em provas de esforço.

A confirmação histopatológica, aliás raras vezes necessária, pode ser obtida através da realização de biópsias transbrônquicas, pleuroscópicas ou, por vezes preferencialmente, cirúrgicas. Ela permite, também, o estudo diferenciado das partículas minerais inaladas e, sugestivamente, responsáveis pelas Pneumoconioses em estudo, através de: colorações histoquímicas apropriadas, na dependência do material inalado; pesquisa de birrefringência com luz polarizada; estudos ultramicroscópicos de transmissão e varrimento; investigações com microsondas por difracção (em tecido submetido a prévia digestão) e por espectroscopia de Raios X (em tecido preservado); análise granulométrica por Laser; e ainda outros métodos, menos correntes. Investigação laboratorial do mesmo tipo pode, também, ser efectuada na expectoração, no Líquido de Lavagem Broncoalveolar (como, além do mais, pela detecção de "corpos ferruginosos" de Asbesto ou Talco) e em partículas de poeiras provenientes dos locais de trabalho. Exames desta natureza podem, na verdade, revelar-se úteis na confirmação, ou na infirmação, da natureza pneumoconiótica de situações duvidosas. Os elementos histopatológicos fornecidos pelo exame bióptico das Pneumoconioses permitem, habitualmente, o seu diagnóstico diferencial: retenção bronquioloalveolar de partículas não fibrogénias, com reacção nodular circunscrita e sem fibrose intersticial; presença de máculas ou de nódulos na Antracose/ Pneumoconiose do Carvão, com macrófagos fagocitando poeiras inaladas e com invasão intersticial precoce e fibrogénia; identificação de nódulos característicos na Silicose, com fibras de colagénio e de reticulina numa matriz fibrótica, com contornos irregulares, reduzidos

elementos celulares nas áreas centrais e hialinizadas e com macrófagos fagocitando poeiras de Sílica à periferia; confluência de nódulos fibróticos, com áreas enfisematosas em redor, nas Pneumoconioses de Poeiras Mistas de Sílica e de Silicatos, com demonstração de fibrose intersticial focal e com lesões frequentemente avançadas; na Silicose aguda, identificação de pulmões edematosos, infiltração celular das paredes alveolares, presença de fibroblastos, de fibras colagénias e, no interior dos alvéolos, de liquido coagulado eosinofílico, a par da ausência generalizada de nódulos silicóticos; lesões pleurais diversas na Asbestose, assim como, em menor grau e com expressão diferente, na Silicose; granulomas do tipo sarcoidótico, na Beriliose; granulomas habitualmente descritos nas reacções a corpos estranhos, na Talcose; e, ainda, obviamente, lesões histopatológicas diferenciadas em outras Pneumoconioses (4,24,56,94).

A caracterização da invalidez atribuível à actividade profissional tem sido regulada, em Portugal, através de diversos diplomas legais (75): Decreto nº 21978, de 10 de Dezembro de 1932; Decreto nº 43189, de 23 de Setembro de 1960 (Tabela Nacional de Incapacidades); Lei nº 2127, de 3 de Agosto de 1965; Decreto Regulamentar nº 12/80, de 8 de Maio, com a sua Lista de Doenças Profissionais; Despacho Normativo nº 253/82, de 15 de Outubro – aliás sem prejuízo das bases legislativas da Lei nº 2127; Decreto-Lei nº 497/85, de 13 de Novembro, este no âmbito da patologia neoplásica do aparelho respiratório.

No referido Despacho Normativo nº 253/82, o núcleo genérico das Pneumoconioses era constituído por: "Silicose simples ou combinada, como Antracosilicose; Asbestose; Baritose; Estanose; Siderose e outras Pneumoconioses de depósito", devidas ao Talco, a outros silicatos e a sais de metais pesados. No âmbito das Granulomas Pulmonares, era referida a Beriliose, assim como o Pulmão de Sulfatadores de Vinhas e o Pulmão do Cimento e a patologia pulmonar devida a múltiplas partículas de natureza orgânica.

Mais recentemente, em 30 de Setembro de 1993, o Decreto-Lei nº 341/93 vem considerar como doença profissional respiratória "toda a alteração permanente

de saúde que resulte da inalação de poeiras, gases, vapores, fumos e aerossóis, ou ainda que resulte da exposição a outros agentes físicos, em que se estabeleça uma relação causal inequívoca com o posto de trabalho ocupado", citando-se, como patologia subjacente a estas situações, as Pneumoconioses (devidas à inalação de poeiras ou fibras minerais), as Alveolites Alérgicas Extrínsecas ou Pneumonites de Hiper-sensibilidade (por inalação de poeiras orgânicas), as Asmas Profissionais, as Bronquites Industriais e a patologia parieto/diafragmática, pleural, de origem neoplásica. O mesmo Decreto-Lei define quatro graus progressivos de incapacidade respiratória com base em parâmetros clinicofuncionais e na sua eventual correcção por outras variáveis ou factores, radiológicos e clínicos: I-0,05 a 0,15; II-0,16 a 0,30; III-0,31 a 0,60; IV-0,61 a 0,95.

Especial atenção medicolegal tem sido conferida ao domínio da prevenção das Pneumoconioses, através de normas nacionais e de Directivas da Comunidade Económica Europeia (como a nº 83/477, contemplada no Decreto-Lei nº 284, de 24 de Agosto de 1989 e relativa à Asbestose).

Aliás, no âmbito genérico das doenças ocupacionais respiratórias, a prevenção deve ser encarada numa tríplice perspectiva: primária, secundária e terciária (46).

A prevenção primária diz respeito à redução ou eliminação do risco através da substituição dos agentes patogénicos, a par da adopção de medidas técnicas gerais com vista à eliminação da exposição através de equipamento próprio de protecção individual. A vigilância periódica da saúde dos trabalhadores, a definição de factores genéticos predisponentes – como a associação entre alelos HLA-DPB e um resíduo de ácido glutâmico na posição 69 da cadeia Beta (Glu 69) (44,77) – e a implementação de medidas de eficiente educação sanitária. Ainda no âmbito da prevenção primária e a par de adequada ventilação, devem respeitar-se os limites permissíveis para os níveis de empoeiramento e para a presença de gases tóxicos. Assim e de um modo geral a prevenção primária visa à instauração de medidas respeitantes à

redução do risco antes da instauração de doença profissional, mesmo a nível subclínico.

A prevenção secundária tem como finalidade a identificação de situações preclínicas, afim de ser possível evitar-se, por interrupção da exposição profissional, a sua evolução para afecções clinicamente evidentes.

Quanto à prevenção terciária, impõe-se a sua implementação no caso de a patologia profissional, insusceptível de terapêutica, ser detectada em estadio precoce. Nestas condições, deve recorrer-se a exames radiológicos (radiografias torácicas com alta quilovoltagem e, se se impuser, Tomografia Computorizada de Alta Resolução) e a vigilância espirométrica também periódica. Podem servir de exemplos, na exposição ao Asbesto, a interrupção de hábitos tabágicos na prevenção do cancro do pulmão; e, na Silicose, a quimioprofilaxia da tuberculose em trabalhadores com provas tuberculínicas positivas e com ausência de bacilos de Koch na expectoração (46).

Não existe terapêutica para as Pneumoconioses, exceptuado o afastamento dos locais de trabalho em situações não fibrogénias. Devem salientar-se, também, nos casos indicados, as seguintes medidas terapêuticas: tratamento de infecções broncopulmonares, nomeadamente de Tuberculose Pulmonar associada (Silicose), de Doença Pulmonar Crónica Obstrutiva quando presente, da insuficiência respiratória em geral e de eventual falência cardíaca. Também a Artrite Reumatóide e as Conectivopatias em geral exigem tratamento, associando-se quimioprofilaxia da Tuberculose Pulmonar no caso de recurso a corticosteroides.

2. 3. Nosografia

No âmbito das Pneumoconioses, sobressaem algumas que, pela sua frequência, pelas características das partículas minerais que lhes estão na origem ou, ainda, por aspectos particulares da sua patogenia e da sua clínica merecem referência diferenciada. Tal sucede com a Silicose, com a Antracose /Pneumoco-

niose do Carvão, com a Asbestose e com a Berilose, pelo que delas – para além das referências que, aliás como a outras Pneumoconioses, já lhes foram dedicadas neste texto – se fará, agora, uma análise mais descritiva.

2. 3. 1. Silicose

A reacção pulmonar à inalação de partículas de Sílica cristalina livre (Quartzo, Cristobalite e Tridimite) – aliás susceptível de formação por precipitação, por ignição e por fractura e que constitui o fundamento da Silicose – exprime-se, como já se acentuou, por nódulos fibro/esclero/hialinos, apresentando, na sua área central, colagenização concêntrica de evolução hialina e também Sílica, a par da ausência de elementos celulares; na sua periferia e além de partículas de Sílica, encontram-se, também, macrófagos fagocitando este mineral e linfócitos. A coalescência destes nódulos, presente em estadios avançados, pode assumir aspectos anatomoradiológicos pseudotumorais. Estão presentes, habitualmente, adenopatias locoregionais (peribrônquicas, hilares e peritracuais), com aspectos de calcificação periférica designados por "casca de ovo". Nos quadros de Silicose experimental, encontra-se uma reacção alveolointerstitial precoce, muito intensa e granulomatogénia a curto prazo.

Factores complexos intervêm nos mecanismos de agressão pulmonar pela Sílica, inclusivamente na instauração de neoplasias pulmonares (38,63), e na génese do nódulo e da fibrose, sendo determinante a correlação entre o período de latência (até à definição radiológica da Silicose) e o grau de exposição: moderada, traduzida por pequenos nódulos e, habitualmente, ausência de sintomas, após 20 anos de exposição; grande, evidenciável entre os 5 e os 15 anos de exposição e acompanhada de rápida deteriorização. Na Silicoproteinose aguda, aliás rara, é suficiente uma exposição de 5 anos.

As formas aceleradas de Silicose são referidas após 4 a 8 anos de exposição, com uma sobrevida de

10 anos, ao passo que, na Silicose crónica, a sobrevivência média é de cerca de 40 anos. Os factores mais importantes foram já descritos, sendo de acentuar o papel das características oxidantes das partículas da Sílica (intervenção sobre os grupos silanol-SiOH), propriedades físicas de superfície da Sílica (12,27, 36,41) e, também, a presença de plasmócitos em lesões iniciais da agressão pulmonar.

Os aspectos clínicos da Silicose são sobreponíveis aos descritos (2.2) relativamente às Pneumoconioses em geral.

De referir, ainda, a elevação das imunoglobulinas séricas, a presença de complexos imunes e a evidência de Factor Reumatóide e de Anticorpos Antinucleares (ANA).

A evolução da Silicose depende de se tratar de Silicose simples (em que se não registam sintomas, mas com progressão clinicoradiológica mesmo na ausência de manutenção da exposição à Sílica) ou de Silicose complicada por Fibrose Maciça Progressiva (FMP) (presença de sintomatologia clínica e de áreas radiológicas de confluência de nódulos) (21).

Quanto à reacção alveolar à Sílica, deve acentuar-se que, no início da exposição de trabalhadores ao ambiente profissional poluído com esta partícula mineral, se podem detectar Alveolites Subclínicas (infraclinicas e infraradiológicas), de predomínio linfocitário. A evolução destas Alveolites é, ainda, debatida, sendo de salientar que, nas Silicoses instituídas, a Lavagem Broncoalveolar permite identificar, também, Alveolites linfocitárias, a par de frequente componente macrofágico e neutrofílico. Aliás, ainda no âmbito linfocitário das Alveolites, verifica-se o predomínio de linfócitos CD₈ (69,70), donde uma inversão da relação CD₄/CD₈ – como também sucede no sangue – ou, conforme indicam outros dados, com predomínio CD₄ (29,69,70).

A identificação clínica das Silicoses é susceptível de ser definida, ainda, com o apoio dos seguintes parâmetros: frequência de infecções micobacterianas de natureza tuberculosa e de diagnóstico bacteriológico frequentemente difícil; associação de Artrite Reumatóide (Síndrome de Caplan – descrita, na

Pneumoconiose do Carvão, de nódulos pulmonares volumosos, circunscritos, necrobióticos e capsulados e de Artrite Reumatóide, com Factor Reumatóide circulante) e de Conectivopatias em geral; verificação frequente de Doença Pulmonar Crónica Obstrutiva e, a longo prazo, evolução para a insuficiência respiratória, assim como, eventualmente, para a falência cardíaca.

O exame radiológico do tórax permite detectarem-se formas simples, nodulares, ou processos crónicos e evoluídos, com opacidades parenquimatosas de maiores dimensões e com possíveis retracções parenquimatosas confluentes, de sugestão pseudotumoral (Fig.1). São, aliás, susceptíveis de serem definidas, ao longo da evolução da Silicose, todas as modalidades radiológicas parenquimatosas já atrás referidas no âmbito genérico das Pneumoconioses. Nas situações, aliás raras, de Silicoproteinose, o compromisso radiológico é, sugestivamente, alveolar.

Quanto aos estudos da Função Respiratória, deve salientar-se a sua normalidade nas situações iniciais de Silicose e a detecção de Síndromes Ventilatórias Restritivas/Obstrutivas/Mistas nas formas evoluídas; é, aliás, frequente a ausência de correlação entre os elementos fornecidos pelo estudo da função respiratória e as alterações radiológicas detectadas. De salientar, também, diminuição da Capacidade Vital, nomeadamente Forçada, e, nas formas evoluídas, valores diminuídos da Difusão Alveolocapilar (DLCO) e compromisso da PaO₂ com a realização de provas de esforço. Aliás, conforme já se salientou, é o exame da Função Respiratória factor essencial na determinação, segundo o Decreto-Lei n.º 341/93, da invalidez respiratória.

O diagnóstico de Silicose implica uma cuidadosa anamnese profissional e a definição radiográfica de alterações sugestivas tais como as que já referimos.

Raramente, como em situações de diagnóstico duvidoso, pode justificar-se o recurso à biópsia pulmonar, preferencialmente à cirúrgica, sendo também útil a sua obtenção, quando viáveis, por vias transbrônquica ou pleuroscópica; ela permite, para além de demonstrações histopatológicas, também a

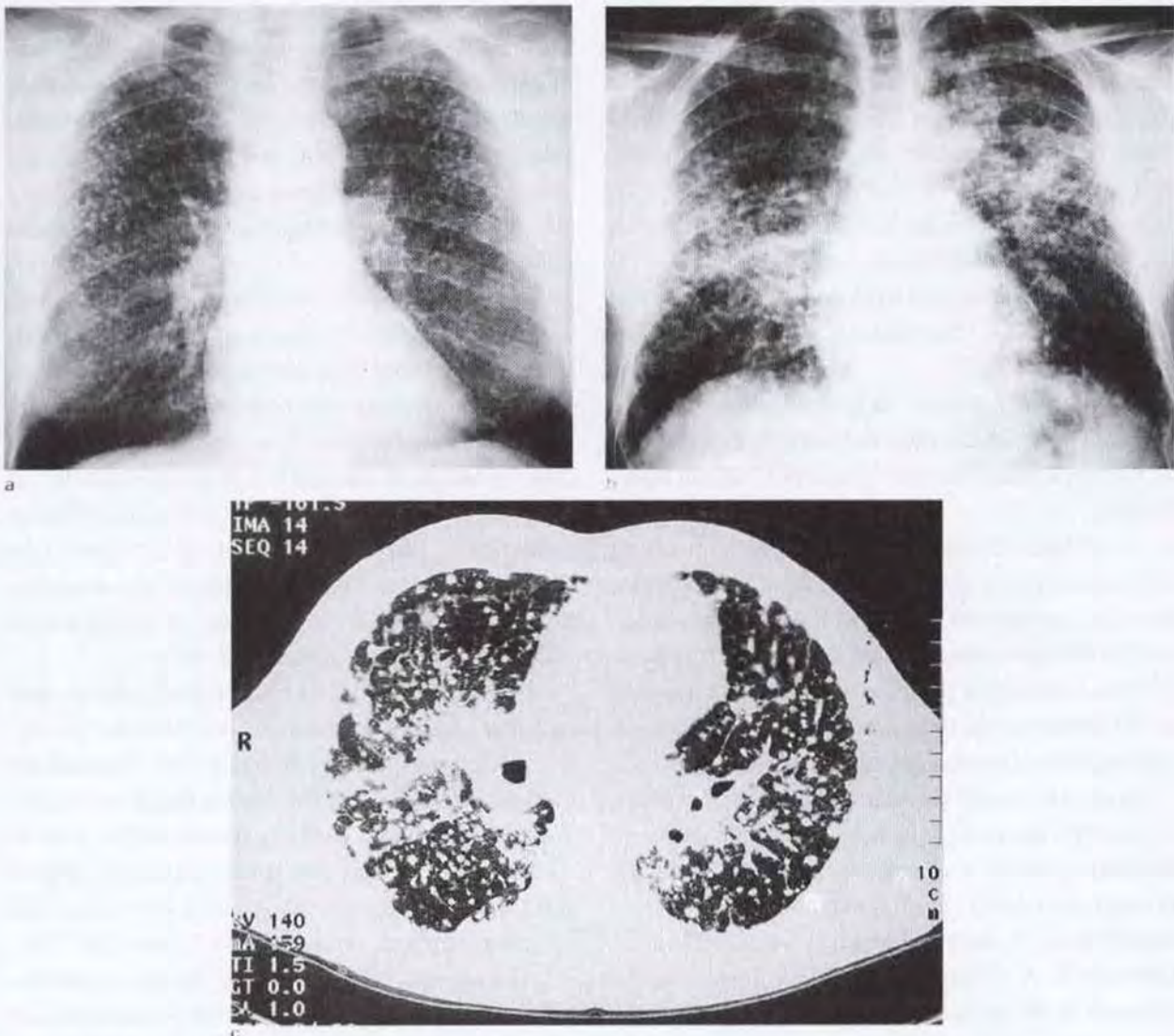


Fig. 1 – Imagens Radiológicas pulmonares de silicose
a - Telerradiografia torácica: imagens nodulares parenquimatosas
b - Idem: áreas de confluência nodular pseudotumoral.
c - Tomografia Axial Computorizada de Alta Resolução: nódulos parenquimatosos e áreas de confluência

identificação de partículas de Sílica, a detecção dos seus cristais por birrefringência à luz polarizada, o recurso à microscopia electrónica de varrimento e a identificação através de difracção por Raios X.

A prevenção da Silicose implica, quer no plano individual quer no colectivo (dirigidos, nomeadamente, aos locais de trabalho), o recurso a meios técnicos, dependentes da natureza dos ambientes de trabalho

silicogénicos e visando o impedimento à inalação de partículas de Sílica; no entanto, uma vez instaurada a Silicose, o afastamento dos locais de trabalho não impede a evolução do processo pneumoconiótico. A quimioprevenção da Tuberculose Pulmonar, em trabalhadores tuberculopositivos e com baciloscopia negativa na expectoração constitui, também, uma importante medida preventiva.

Não havendo tratamento da Silicose, a sua abordagem terapêutica deve incidir, tal como atrás (2.2.) já se referiu, sobre as suas complicações e sobre os processos evolutivos (Tuberculose Pulmonar, Infecções broncopulmonares não micobacterianas, Artrite Reumatóide e Conectivopatias definidas, insuficiências respiratória e cardíaca); e, em situações com Alveolites silicóticas de grande celularidade, tem sido sugerido o recurso a corticoterapia inalatória, associada a quimioprevenção da Tuberculose. De salientar, ainda, a recente tentativa de lavagem pulmonar (do tipo da lavagem pulmonar total no homem) em coelhos com silicose experimental, com sugestão de que, devido à remoção pulmonar de Sílica assim conseguida, se pode atrasar a evolução da silicose e, mesmo, actuar-se nos estadios precoces da afecção (5) - o que parece estar a interessar idêntica investigação na Silicose humana (85).

A inalação de partículas microesferulares, não cristalinas, de Sílica amorfa, cujas repercussões sobre o Pulmão Profundo têm sido muito debatidas, pode verificar-se espontaneamente, dada a sua existência na natureza (terra de diatomácias), ou ser susceptível de resultar de produção industrial, quer por precipitação de silicatos ou de tetracloreto de Silício, quer por precipitação de Sílica coloidal, quer, ainda, por vaporização de Quartzo nas indústrias de produção de ligas em que participe o Silício, como o ferrossilício. Assim, o eventual risco inalatório profissional tanto poderá ser devido ao recurso à Sílica amorfa para a produção dos seus múltiplos derivados, com diversificadas aplicações, como à sua obtenção, como produto secundário, durante o fabrico de Silício metal ou de ligas em que participe o Silício, como sucede quando da libertação de fumos brancos, em fornos eléctricos ou nas bacias de sangria na mesma produção de ligas silícicas.

Como as esférulas de Sílica amorfa apresentam diâmetros inferiores a $1 \mu\text{m}$, sendo, portanto, susceptíveis de alcançarem o Pulmão Profundo, a grande maioria (28,62,64,94) atribui-lhes a gênese de lesões pneumoconióticas, não obstante controvérsias a este respeito.

As consequências da agressão respiratória pela Sílica amorfa revestem-se de características próprias: evolução habitualmente lenta e até susceptível de estabilização ou de regressão; quadros clínico, radiológico e funcional, habitualmente, pouco marcados, mesmo após longas exposições profissionais; características clínicas dominantes do tipo da "Metal Fume Fever" (devido à inalação aguda dos fumos, com eventual evolução para a cura total) e da "Ferro Alloy Disease" (de evolução progressiva, de quadro radiológico reticulonodular e susceptível de estacionar ou, até, regredir); evolução para uma pneumoconiose do tipo silicótico clássico, dependente da associação de uma agressão pela Sílica cristalina; exploração funcional respiratória habitualmente do tipo restritivo (embora tenha sido descrita, eventualmente, como não mais frequente que na população geral); atribuição a hábitos tabágicos, por alguns autores, de estudos demonstrativos de rebote do tipo obstructivo; demonstração de aspectos radiológicos de simples reticulite; definição eventual de evoluções regressivas das alterações respiratórias; distinção histopatológica em relação à Silicose pela ausência de nódulos escleroialinos e de material birrefringente à luz polarizada, a par de processos de alveolite (linfocitária, por Lavagem Broncoalveolar); infiltração intersticial por vezes do tipo nodular (de localização perivascular, peribronquiolar e septal, com características reversíveis na experimentação animal) e, ainda, graus diversos de fibrose intersticial (7,41,94).

Tem sido descrita, assim, diferenciação, em relação à Sílica cristalina, da repercussão de Sílica amorfa sobre o Pulmão Profundo, apesar de um eventual papel patogénico da Sílica cristalina mesmo em casos de inalação da Sílica amorfa (possibilidade da manutenção, acima do seu ponto de fusão, da cristalinidade de uma percentagem de Cristobalite; presença de Cristobalite no núcleo das esférulas de Sílica amorfa; identificação de percentagens variáveis de Sílica cristalina - Cristobalite, Quartzo -, quer no fumo condensado dos fornos eléctricos, quer em terras de diatomácias, habitualmente consideradas como constituídas por Sílica amorfa pura (64).

A repercussão respiratória da inalação de Sílica amorfa, embora sugestiva, não é, portanto, isenta de controvérsias.

2. 3. 2. Antracose/Pneumoconiose do carvão

A Pneumoconiose do Carvão ("Coal Workers' Pneumoconiosis") é devida à inalação de carvão mineral, com minerais, metais e com compostos orgânicos (Antracite, Lenhite, Betuminoso). O carvão é devido à acumulação e fossilização, há cerca de 300 milhões de anos, de vegetação de grande porte, associada à sedimentação de substâncias transportadas por lençóis de água (56).

A Pneumoconiose do Carvão é susceptível de se diferenciar em formas simples, quando associadas a lesões do Pulmão Profundo maculares ou nodulares, e em formas complicadas, se expressa em associação com quadros de Fibrose Maciça Pulmonar (FMP) ou com Artrite Reumatóide (Síndrome de Caplan).

O processo patológico desta Pneumoconiose inicia-se por máculas e nódulos, sendo as primeiras formadas por macrófagos com carvão nas paredes dos bronquíolos respiratórios e nos alvéolos adjacentes, com infiltração intersticial e enfisema focal, ao passo que os nódulos, frequentemente associados a máculas, se localizam nos bronquíolos respiratórios e no tecido conjuntivo peribrônquico e subpleural, sendo constituídos por macrófagos com partículas de carvão, por colagénio e por reticulina. Os nódulos podem confluir (FMP) e serem objecto de calcificação, de liquefacção, — esta contendo colagénio alterado, cristais de colesterol e sendo responsável por melanoptises — e de cavitação (21).

Assim, a Pneumoconiose do Carvão é caracterizada por lesões radioopacas, de dimensões superiores a 1 cm e com intensa fibrose (fibras colagénias e hialinizadas, ou de reticulina), a par de deposição de carvão (20).

Na patogenia desta Pneumoconiose simples, é determinante a quantidade de poeira inalada e a duração da exposição, surgindo, habitualmente, após

15 anos de exposição e sem risco de morte prematura; o diagnóstico pode ser efectuado mesmo na ausência de quadro clínico, sendo então a detecção de dispneia, de ralas inspiratórias e de hipocratismo digital reflexo de afecções associadas. A FMP resulta da evolução em cerca de metade dos mineiros com formas simples.

A progressão da Pneumoconiose do Carvão indica exposição ulterior ou concomitância de Sílica nas poeiras inaladas. Aliás, a citotoxicidade das partículas de carvão é mais intensa no decurso de exposição à Antracite.

Nas formas evoluídas, surgem tosse e expectoração crónicas, eventualmente melanoptises, acompanhadas de diminuição da Capacidade Vital e de Enfisema centroacinar. Também se pode associar uma Síndrome de Caplan (Antracose Reumatóide), assim como hiperimunoglobulinémia sérica, complexos imunes, Factor Reumatóide e anticorpos antinucleares (ANA).

A FMP progride, com frequência, mesmo depois da cessação da exposição às poeiras de carvão, associando-se, então, Enfisema compensador e evolução fatal, por insuficiência respiratória, em média, em 10 anos.

Sob o ponto de vista radiológico, podem encontrar-se, nas formas simples, pequenas opacidades nodulares (de diâmetro inferior a 1cm), ao passo que, nas situações, mais evoluídas, de FMP, são detectáveis maiores opacidades parenquimatosas (de 1 a 5 cm).

Através do estudo da Função Respiratória podem ser identificadas ligeiras Síndromes Obstrutivas/Restritivas, assim como, nas situações de FMP, quadros de disfunção ventilatória progressiva e mais saliente. No entanto, nem sempre é evidente a existência de correlação entre as alterações radiológicas e a expressão ventilatória.

O diagnóstico assenta, fundamentalmente, na análise cuidadosa da anamnese profissional dos trabalhadores, associada a aspectos telerradiográficos sugestivos; no entanto, o recurso a outros elementos laboratoriais, já referidos a propósito de outras Pneumoconioses, pode, também, revelar-se de valor diagnóstico.

A abordagem preventiva desta Pneumoconiose insere-se no âmbito do que já foi, também, salientado relativamente a outras Pneumoconioses.

2. 3. 3. *Asbestose*

Uma outra Pneumoconiose que merece abordagem diferenciada é a Asbestose, devida à inalação de fibras de Asbesto, estas pertencendo a uma família de minerais de silicatos hidratados, de características fibróticas e flexíveis, resistentes ao calor e quase indestrutíveis: Crisotil, Amosite, Crocidolite, Tremolite, Antofilite e Actinofilite. A sua inalação pode verificar-se em trabalhadores de minas com ambiente poluído por estas partículas, em profissionais da construção, civil ou naval, em trabalhadores de indústrias têxteis, de isolamentos térmicos, da indústria automóvel e, ainda, em outras actividades profissionais.

A patologia pulmonar devida ao Asbesto compreende, também, além da Asbestose, afecções da pleura (derrames, placas, fibrose difusa e mesoteliomas) e, ainda, carcinomas pulmonares. A patologia pleural é mais frequente do que a parenquimatosa em casos de exposições intermitentes (construção naval). São determinantes da prevalência da Asbestose o nível de empoeiramento em fibras de Asbesto, o tipo de ambiente de trabalho, a duração da exposição, o tipo de fibras, as formas do seu processamento e a idade dos trabalhadores. As exposições cumulativas estão na génese de fibrose parenquimatosa, ao passo que a patologia pleural é mais frequente em trabalhadores submetidos a picos, ou intermitências, de elevada exposição.

Outro parâmetro de interesse na patogenia das alterações respiratórias devidas à inalação de Asbesto consiste na morfologia das próprias fibras: mais compridas do que 5μ e mais finas do que 1μ na génese de mesoteliomas; maiores do que 10μ e mais espessas do que 0.15μ na patogenia do cancro do pulmão.

Importa referir, ainda, no âmbito dos factores

predisponentes individuais, que, mesmo em trabalhadores submetidos a exposições prolongadas ao Asbesto, só uma fracção desenvolve Asbestose.

Ainda, para além do que já foi exposto acerca da agressão por partículas inanimadas, deve referir-se que as fibras de Asbesto, com a sua capacidade oxidante, são susceptíveis de activação macrofágica, com ulterior intervenção inflamatória/imunológica e lesional tecidual. Dos mecanismos patogénicos assim activados resultam processos de Alveolite (subclínica nas formas não evidentes clínica e radiograficamente), do tipo linfocitário CD_4 e elevação frequente da relação CD_4/CD_8 , aliás confinada ao Pulmão Profundo (Lavagem Broncoalveolar) e ausente no sangue periférico (10).

As lesões iniciais da Asbestose localizam-se às regiões subpleurais, evoluindo, depois, para processos de fibrose difusa intersticial. No Pulmão Profundo, as fibras de Asbesto são, frequentemente, envolvidas por material ferroproteico, originando-se, assim, os "Corpos Ferruginosos"; no que respeita à densidade destes materiais asbestósicos nos diversos meios em que podem ser detectados, admite-se, de um modo genérico, que um "Corpo Ferruginoso" por mililitro de expectoração ou de Líquido de Lavagem Broncoalveolar equivale a 1.000 destas unidades por grama de tecido pulmonar biopsado.

A inalação de Crocidolite é mais patogénica do que a de Crisotil, sendo, aliás, mais intensa a fibrose pulmonar na exposição em indústrias de processamento de Asbesto do que em mineiros (21).

Nas situações de fibrose intensa, as lesões anatomopatológicas pulmonares evoluem para o quadro designado por "pulmão favoso". Nos casos mais avançados, podem identificar-se carcinomas brônquicos, aliás muito potenciados pelos hábitos tabágicos.

Verifica-se progressão da Asbestose em cerca de 20 a 40% dos casos, sendo a mortalidade devida a esta Pneumoconiose de cerca de 20% da mortalidade total por doenças causadas pela inalação de Asbesto. A mortalidade, aliás, é maior nas formas de fibrose intersticial (21).

O quadro clínico desta Pneumoconiose caracteriza-

-se, por dispneia, revelando o exame físico elementos indicativos de fibrose intersticial (ralas finas inspiratórias, cianose, tosse seca e mau estar torácico); no entanto, nas formas iniciais de Asbestose, estes elementos podem não ser evidentes, assim como em cerca de 10 a 15% das Asbestoses em geral (18).

Quanto à sua expressão imagiológica, a Asbestose caracteriza-se pela manifestação, no exame radiográfico

torácico com alta quilovoltagem, por infiltrados reticulonodulares localizados às bases pulmonares e por frequente associação de rebate pleural; nas formas infrarradiológicas, é útil o recurso à Tomografia Axial Computorizada de Alta Resolução (Fig.2), com eventual apoio de tomodensitometria quantitativa. São, também, sugestivos os exames cintigráficos com ^{67}Ga . Nas formas iniciais de Asbestose, não são detectá-

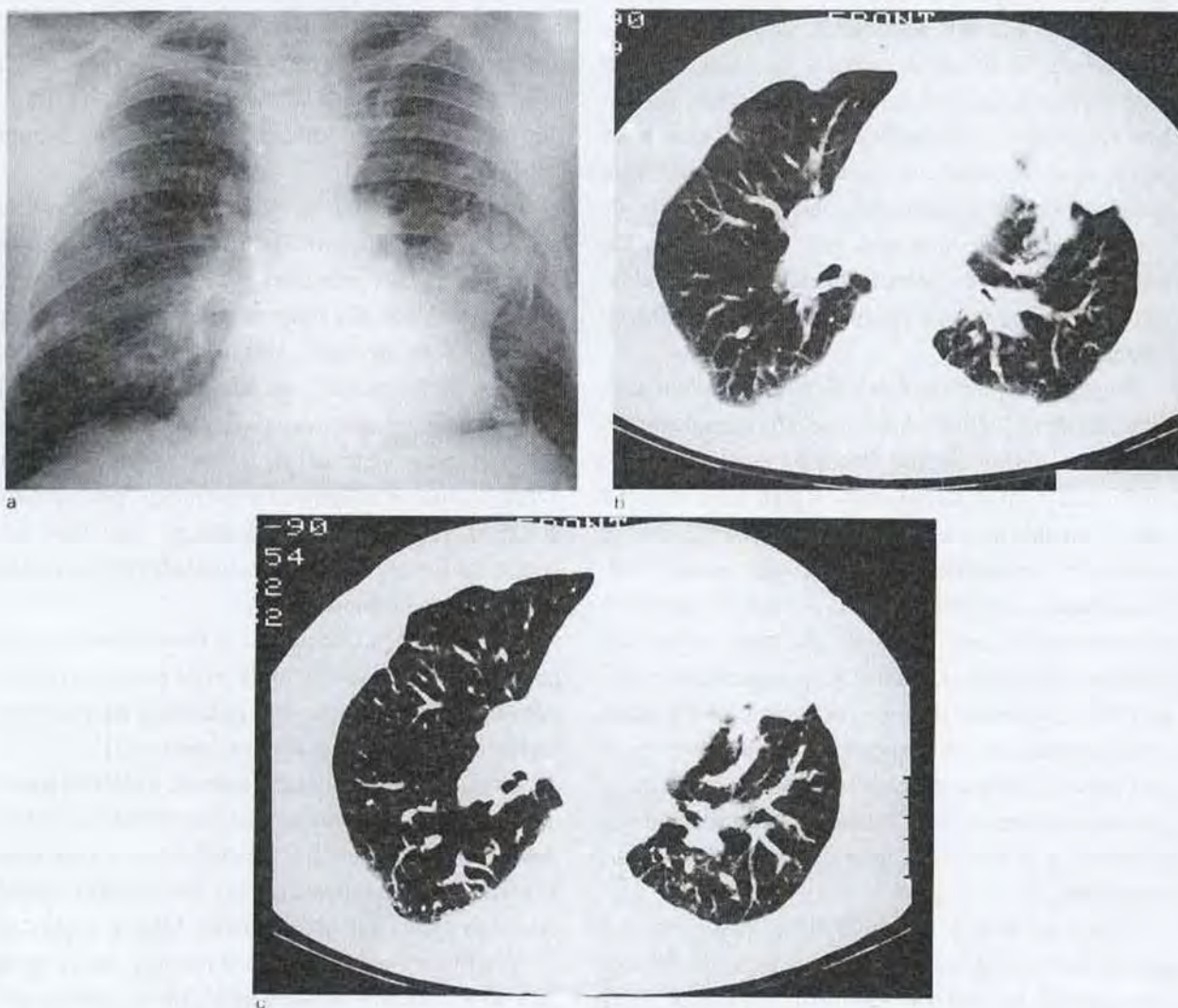


Fig. 2 – Imagens radiológicas pleuropulmonares devidas à inalação de asbesto
a - Telerradiografia torácica: áreas de fibrose pleural com calcificação; imagens reticulonodulares basais
b - Tomografia Axial Computorizada de Alta Resolução: fibrose pleural, calcificada, com área de irradiação hilar à esquerda
c - Tomografia Axial Computorizada de Alta Resolução: imagens de fibrose pulmonar

veis, ou apresentam, apenas, desvios duvidosos, alterações da Função Respiratória; nos quadros avançados, elas caracterizam-se pelo estabelecimento de uma Síndrome Ventilatória Restritiva e por uma diminuição sugestiva da DLCO; a Capacidade Vital Forçada está, habitualmente, diminuída.

O diagnóstico da Asbestose estabelece-se por uma anamnese profissional cuidadosa e pela presença de exames imagiológicos sugestivos de fibrose pulmonar difusa, podendo ser confirmado pela detecção de "Corpos Ferruginosos" na expectoração, no Líquido de Lavagem Broncoalveolar e em tecido pulmonar biopsado. Por vezes, as placas localizadas às pleuras, eventualmente calcificadas, constituem elementos significativos para o diagnóstico da Asbestose. São, também, sugestivos para o diagnóstico os seguintes elementos: auscultação de ralas inspiratórias, fixas e bilaterais; hipocratismo digital; detecção de uma Síndrome Ventilatória Restritiva. De acentuar, também, que os estudos histopatológicos constituem o método mais sensível; e, ainda, que, em geral, o diagnóstico da Asbestose se estabelece, fundamentalmente, com base na história profissional.

Quanto à sua prevenção, as medidas a que se pode recorrer correlacionam-se com protecção dos trabalhadores contra a inalação das fibras de Asbesto; o tratamento, obviamente, restringe-se à contenção de patologia associada.

Entre as situações de "doenças relacionadas com o Asbesto" (18,52,91), destacam-se o compromisso pleural, que pode, eventualmente, apresentar-se como derrame pleural ou como placas pleurais, mais frequentes nas pleuras parietais do que nas viscerais, com predomínio basal e frequente calcificação; outro quadro patológico pleural consiste, ainda, na instauração de mesoteliomas malignos.

Os derrames pleurais são de natureza benigna e inespecífica, com características exsudativas, inflamatórias, evoluindo sem sequelas e apresentando, com frequência, características de reversibilidade; no entanto, podem encontrar-se recorrências, ou, mesmo, evolução para formas de espessamento pleural difuso. Estes derrames pleurais não são precursores da

instauração de mesoteliomas (91).

As placas pleurais, que constituem o mais frequente dos quadros patológicos devidos ao Asbesto, instauram-se após uma latência de cerca de 30 anos e localizam-se à pleura parietal, sendo o Anfobil o maior responsável de entre as fibras de Asbesto e o Crisotil o menos patogénico a este respeito.

Os espessamentos pleurais difusos, por sua vez, localizam-se à pleura visceral e acompanham-se, por vezes, de fibrose intersticial; a Síndrome Ventilatória Restritiva a que conduz é responsável pela evolução do processo para um quadro de insuficiência respiratória (21).

O mesotelioma maligno é relativamente raro, podendo ser devido à inalação de quaisquer tipos de fibras asbestósicas; constitui uma afecção, no entanto, menos frequentemente devida ao Anfobil, não apresentando correlação com os hábitos tabágicos. Além da sua localização pleural, pode, também, desenvolver-se nas serosas pericárdica e peritoneal.

Histopatologicamente, descrevem-se três variedades de mesotelioma maligno: dos tipos epitelial (tubular, microquístico, papilar e sólido), sarcomatóide (com células alongadas em forma de fuso e com alterações nucleares) e misto (com aspectos epiteliais e sarcomatosos presentes em diversas proporções). O seu diagnóstico diferencial, nomeadamente em relação ao adenocarcinoma, é sugestivo pelo recurso a métodos histoquímicos diversos e pela pesquisa de antigénios (Antigénio Carcinoembrionário, Citoqueratina, Vimentina) (18).

A taxa da sua instauração em trabalhadores expostos ao Asbesto é de 5 a 20 vezes superior em relação ao seu desenvolvimento em indivíduos não expostos.

Clinicamente, salientam-se: dores torácicas, tosse, dispneia, febre, emagrecimento e mau estar geral. A sobrevida é de cerca de 24 meses.

Outra patologia maligna devida ao Asbesto é o carcinoma brônquico, que, aliás, se não diferencia, em termos gerais, dos de outra patogenia; também a sua histopatologia pode ser dos tipos epidermóide (35%), carcinoma de grãos de aveia (25%), adenocarcinoma (30%) e carcinoma de grandes células (10%). De

salientar que a sua epidemiologia e a sua patogenia não estão, ainda, totalmente esclarecidas, sendo muitas das suas vertentes sujeitas a controvérsia, nomeadamente em relação ao papel dos hábitos tabágicos; no entanto, a cessação destes em trabalhadores expostos ao Asbesto é imperiosa a este respeito.

2.3.4. Beriliose

O Berílio é obtido a partir do Silicato de Alumínio e Berílio, mas a expressão dos seus efeitos patogénicos sobre o pulmão verifica-se, apenas, nos trabalhadores de extracção do Berílio a partir do sulfato, do fluoreto e do hidróxido de Berílio e não no decurso da extracção a partir do silicato de Berílio de minas.

As aplicações industriais do Berílio são múltiplas e, até há poucas dezenas de anos, a sua repercussão patológica pulmonar ocorria, principalmente, em trabalhadores de lâmpadas de luz fluorescente; actualmente, devido à menor utilização do Berílio com esta finalidade, o número de casos de doenças pulmonares atribuíveis ao Berílio diminuiu consideravelmente. Também é o Berílio utilizado no fabrico de ligas de outros metais, dadas as suas características físicas, que lhes conferem maior distensibilidade; pode, ainda, ser utilizado em equipamentos eléctricos e electrónicos. O maior risco de inalação de poeiras de Berílio deve-se à produção de Berílio metal e de ligas com Berílio, através da inalação de fumos e de poeiras, responsáveis por quadros de Doença Aguda ou de Doença Crónica (Beriliose). No primeiro caso, uma reacção inflamatória aguda pode dar origem a edema agudo do pulmão, tanto susceptível de conduzir à morte como de total recuperação; a Doença Crónica pode, no entanto, desenvolver-se numa pequena fracção dos trabalhadores com Doença Aguda, embora, na maioria das vezes, a exposição a baixos níveis ambientais de fumos ou de poeiras de Berílio possa conduzir, por si só, à Doença Crónica.

O quadro clínico da Beriliose consiste em dispneia de esforço progressiva ou em tosse seca – acompanhadas de perda de peso e de cansaço quando da

exposição às indústrias de luz fluorescente – e crepitações inspiratórias difusas.

As lesões pulmonares da Beriliose são constituídas por granulomas, não caseosos, de células epitelióides e gigantes, as quais podem, aliás, surgir, também, em outros departamentos orgânicos (54,56).

O aspecto radiográfico do tórax consiste em pequenas opacidades redondas com localização electiva nas zonas superiores e médias dos pulmões e que podem ser acompanhadas de adenopatias hilares bilaterais; podem, também, encontrar-se opacidades lineares, de natureza fibrogénia e localizadas às regiões hilares. Este quadro radiológico, embora possa estacionar, é, também, susceptível de agravamento.

Merecem ser sublinhadas as similitudes da Beriliose com a Sarcoidose: histopatologia sobreponível; ausência de regressão das adenopatias hilares, mesmo nos casos sem envolvimento pulmonar; opacidades reticulares a partir do hilo; eventual diminuição do volume dos lobos superiores (54,56).

Sob o ponto de vista do estudo da Função Respiratória, são frequentes a diminuição da DLCO e a evidência de uma Síndrome Ventilatória Restritiva.

Deve realizar-se, sempre que possível, um Teste de Transformação Linfoblástica (TTL) em linfócitos do sangue periférico ou do Líquido de Lavagem Broncoalveolar, aliás reconhecidamente de linhagem TH, frente ao Berílio; este teste reveste-se, na verdade, de grandes especificidade e sensibilidade, mesmo em trabalhadores ainda sem doença mas com maior risco de Beriliose.

O diagnóstico de Beriliose fundamenta-se, portanto, na positividade destes dados em trabalhadores expostos à inalação de Berílio.

Dois aspectos relevantes devem, ainda, ser salientados: a possibilidade de doseamento do Berílio na urina e no próprio pulmão, aliás significando exposição mesmo sem doença; e a correlação, com sugestivos efeitos preventivos, de uma associação entre a Beriliose e a presença, em trabalhadores expostos, de Glutamina na posição 69 da molécula codificada pelo antígeno HLA-DPB (44,77).

Relativamente a outras Pneumoconioses, já atrás se fez referência às partículas minerais por elas responsáveis e às actividades profissionais que as induzem: entre as Pneumoconioses Hipo ou Afibrogénias (de sobrecarga ou depósito), salientaram-se, então, a Siderose, a Estanose, a Baritose, a Antracose simples; no âmbito das Pneumoconioses Fibrogénias

ou Esclerogénias, referiram-se, além da Pneumoconiose do Carvão, da Silicose, da Asbestose e da Berilose, ainda a Baritose, a Talcose e as Pneumoconioses de Poeiras Mistas.

Julga-se que as referências que lhes foram feitas constituirão, a par das abordagens etiopatogénicas e patológicas apresentadas, elementos suficientes para a caracterização genérica das Pneumoconioses.

BIBLIOGRAFIA

1. AMARAL-MENDES. Ecologia e Ambiente. In "Ambiente Urbano e Saúde (II)", Teles de Araújo A Ed., Lisboa 1998; 113-115.
2. AMBIENTE E PULMÃO. Monogr. Pneumol., Coimbra 1984; 8.
3. AMBIENTE E RESPIRAÇÃO. Monogr. Pneumol., Coimbra 1997; 21.
4. ÁVILA RG. Granulomatoses Pulmonares de Causa Inalatória. Tese, Lisboa 1975.
5. ÁVILA RG. Doenças Profissionais Respiratórias. Hosp. de Pulido Valente, Lisboa 1987; 6.
6. ÁVILA RG. Factores Ambientais e Asma. In "Ambiente Urbano e Saúde (II)". Teles de Araújo A Ed., Lisboa 1998; 99-109.
7. AZEVEDO-BERNARDA R, BAIROS VAAF. Pneumopatias por Sílica Amorfa. Um Estudo Experimental. Coimbra Med 1987; 8 (Supl.1): 23-49.
8. BAGANHA MF, MELO M, LIMA MAM, GASPAR E, ALMEIDA JRG, CHIEIRA L, MESQUITA I, PEGO MA, SOUSA JPA, LEITE ACP, ROBALO CORDEIRO AJA. Reacção Celular do Pulmão Profundo em Operários Submetidos à Inalação de Poeiras de Cimento. Coimbra Med 1987; 8 Supl.1): 51-60.
9. BAGANHA MF, ALMEIDA JRG, LIMA MAM, ROSA MAS, GASPAR E, MARQUES MAT, PEGO MA, PEGA F, BASTOS T, TELO DE MORAIS JC, AZEVEDO-BERNARDA R, ROBALO CORDEIRO AJA. Pneumoconiose pela Sílica Amorfa. Estudos Clínico e Metrológico. Via Pneumol 1989; 2: 93-115.
10. BAGANHA MF, ABREU F, TEIXEIRA ML, LIMA MAM, ROSA MAS, MARQUES MAT, MACEDO M, PEGO MA, MORAIS JCT, ROBALO CORDEIRO AJA. Subclinical Alveolitis in Asbestos Exposed Workers. Eur Respir Rev 1991; 1 (Rev.1): 7s.
11. BAGANHA MF. Ambiente Profissional e Pneumoconioses. In "Ambiente e Respiração", Monogr Pneumol, Coimbra 1997; 21.
12. BÉGIN RO. Surface Modification of Quartz and Disease Activity, III Int. Conf. on Environmental Lung Diseases. Montréal 1986.
13. BÉGIN RO. Bronchoalveolar Lavage in Pneumoconiosis. Who needs it? (Editorial). Chest 1988; 94: 454.
14. BÉGIN R. Asbestos-Related Diseases. In "Occupational Lung Disorders", Mapp CE Ed. Eur Respir Monographie 1999; 4: 158-177.
15. BERMAN JS. Lymphocytes in the Lung. Should we Continue to Exalt BAL? Am J Respir Cell Mol 1990; 3: 101-102.
16. BIENENSTOCK Y. Mucosal Immunological Protection Mechanisms in the Airways. Eur J Respir Dis 1986; 69 (Suppl.147): 62-71.
17. BOUHYS A. Breathing, Physiology, Environmental and Lung Disease. Grune and Stratton, New York 1974.
18. BRAIN JD. Environmental Lung Disease: Exposure and Mechanisms. In "Thomas Lepetty 38th Annual Aspen Lung Conference". Chest 1996; 109 (Suppl.): 74s-78s.
19. BRAMBILLA C, BRAMBILLA E, RIGAUD D, PERDRIX A, PARAMELL B, FOURCY A. Pneumoconiose aux Fumées de Silice Amorphe. Étude Minéralogique et Ultra Structurale de 6 cas. Rev Fr Mal Respir 1980; 8: 383-391.
20. BRICHET A, SALEZ F, LAMBLIN, WALLAERT B. Coal Workers' Pneumoconiosis and Silicosis. In "Occupational Lung Disorders" Mapp CE Ed., Eur Respir Monographie 1999; 4: 136-157.
21. CHANG-YEUNG M, DIMICH-WARD H. Natural History of Occupational Lung Diseases. In "Occupational Lung

- Disorders, Mapp CE Ed. Eur. Respir. Monographie 1999; 4: 46-63.
22. CHIEIRA C. Patologia Respiratória Ambiental e Terreno Atópico. *Via Pneumol* 1999; 9-12 (Supl.): 77-79.
 23. CHOVIN P, ROUSSEL A. *Physiochimie et Physiopathologie des Polluents Atmospheriques*. Masson Ed., Paris 1973.
 24. CHRÉTIEN J, MARSAC J. *Pneumologie*. Masson Ed., Paris 1990.
 25. COELHO MS. Factores Ambientais e Doenças Respiratórias. In "Ambiente Urbano e Saúde (II)", Teles de Araújo A Ed., Lisboa 1998; 15-34.
 26. COSTABEL U, BROSS KZJ, HUCK E, GUZMAN J, MATHYS H. Lung and Blood Lymphocyte Subsets in Asbestosis and in Mixed Dust Pneumoconiosis. *Chest* 1987; 1: 110-112.
 27. CZERNICHOWSKI M, ERRE R, VAN DAMM H, WASTIAUX A, SÉBASTIEN P, FUBINI B, COSTA D, PÉZERAT H. The Biological Activity of Free Silica is Related to the Surface Characteristic of the Particles. Vol. Intern. Workshop on Effects of Mineral Dust on Cells 1988; 29.
 28. DAVIES JCA. Inhalation Hazards in the Manufacture of Silicon Alloys. *Centr Afr J Med* 1974; 20: 140-143.
 29. DELGADO L, LISBOA C, GONÇALVES E, MAIA E, CAMINHA JC, MOURA E SÁ J, FLEMING TORRINHA JA. Bronchoalveolar Lavage in Silicosis. *Sarcoidosis* 1989; 6 (Suppl. 1): 87.
 30. DIRECÇÃO GERAL DE SAÚDE. *Manual de Higiene Individual e Colectiva*. Lisboa 1975.
 31. DORLAND'S MEDICAL DICTIONNARY. W.B. Saunders Company USA 1998.
 32. EPLER GR Ed. *Occupational Lung Disease*. Clin in Chest Med 1992; 13: 179-382.
 33. FISHMAN AP Ed. *Pulmonary Diseases and Disorders*. McGraw-Hill Book CO, New York 1988.
 34. FREITAS E COSTA M, TELES DE ARAÚJO A. Some Pathological Aspects in Cement Workers. *Bronchopneumologie* 1980; 30: 74-81.
 35. FREITAS E COSTA M Ed. *Pneumologia na Prática Clínica*. Lisboa 1992.
 36. FUBINI B, BOLIS V, GIAMELLO E. On the Possible Role of the Silica Surface Chemistry in Silicosis. *Coloq INSERM* 1987; 155: 309-316.
 37. GALINHO Z. Poluição Atmosférica Urbana. In "Ambiente Urbano e Saúde (II)", Teles de Araújo A Ed., Lisboa 1998; 59-70.
 38. GOLD SMITH DH, GUIDOTTI TL, JOHNSTON DR. Does Occupational Exposure to Silica Cause Lung Cancer? *Am J Int Med* 1982; 3: 423-444.
 39. GOMES JFP. Breves Notas sobre a Legislação Relativa à Qualidade do Lar e Atmosferas Interiores. In "Ambiente Urbano e Saúde", Teles de Araújo A Ed., Lisboa 1997; 55-59.
 40. GOUVEIA ML. Poluição Urbana e Vigilância da Qualidade do Ar. In "Ambiente e Respiração", Coimbra, Monogr Pneumol 1997; 21.
 41. ILLER RK. The Surface Chemistry of Amorphous Synthetic Interaction with Organic Molecules in an Aqueous Medium. *Health Eff. Synth. Silica Particulates*. ASTM STP 732. D. D. Dunnom Ed., Baltimore 1981; 3-29.
 42. KOVACS EJ. Fibrogenic Cytoquines: The Role of Immune Mediators in the Development of Scar Tissue. *Immunology Today* 1991; 12: 17-23.
 43. LOBATO DE FARIA AS. Ambiente e Poluição do Ar. In "Ambiente e Pulmão". Coimbra, Monogr Pneumol 1984; 8: 1-40.
 44. LYMPANY PA, DU BOIS RM. Diffuse Lung Disease: Product of Genetic Susceptibility and Environmental Encounters. *Thorax* 1997; 52: 92-94.
 45. MAESTRELLI P, SAETTA M, MAPP CE, FABRI LM. Regulatory Issues and Environmental Control. In "Occupational Lung Disorders" Mapp CE Ed. Eur Respir Monograph 1999; 4: 124-135.
 46. MALO J-L, BLANC PD. Occupational Lung Disease: Issues in Management. In "Occupational Lung Disorders" Mapp CE Ed. Eur Respir Monograph 1999; 4: 106-123.
 47. MAPP CE Ed. *Occupational Lung Disorders*. Eur Respir Monograph 1999; 4: 1-355.
 48. MARQUES LOPES JA. Diagnóstico Precoce da Silicose. Contribuição da Clínica, Exploração Funcional, Radiologia e Imunologia. Tese, Porto 1986.
 49. MARQUES GOMES MJ. Patologia Respiratória em Trabalhadores Expostos aos Cereais e seus Derivados. Tese, Lisboa 1991.
 50. MAZO J, MONTES MT, GALDIZ JB, CRESPO JA, SOBRADILLO V. Alteraciones Respiratorias por Exposición a Polvo de Metal Duro. *Arch Bronchoneumol* 1993; 29: 232-235.
 51. MOLINA C. *Immunopathologie Bronchopulmonaire*. Masson Ed., Paris 1984.
 52. NADEL JA et al. Proteases and Antiproteases. *Am J Resp Crit Car Med* 1994; 150 (Suppl.): S109-S159.
 53. NEWMAN LS, BRODY AR. Environmental Lung Disease: Exposure and Mechanisms (Introduction). *Chest* 1996; 109 (Suppl.): 1S.
 54. NEWMAN TAYLOR AJ, CULLINAN P. Diagnosis of Occupational Lung Diseases. In "Occupational Lung Disorders" Mapp CE Ed. Eur Respir Monograph 1999; 4: 64-105.
 55. PALMA CARLOS A. Alergia, Ecologia e Prevenção. In "Ambiente e Pulmão", Coimbra, Monogr Pneumol 1984; 8: 1-11.

56. PARKES WR. Occupational Lung Disorders. Butterworths Ed., London 1983.
57. PIITULAINEN E, TORNLING G, ERIKSSON S. Environmental Correlates of Impaired Lung Function in Non-Smokers with Severe Alpha 1-Antitrypsin Deficiency "PiZZ". Thorax 1998; 53: 939-943.
58. PIMENTEL JC. O Pulmão dos Sulfatadores de Vinhas. Uma Nova Doença Profissional. J do Médico 1969; 69: 185.
59. PIMENTEL JC, MENESES AP, ÁVILA RG. Plano de Estudo das Pneumopatias Provocadas por Fungicidas. Relatório Anual do Instituto Nacional de Saúde, Lisboa 1973-1974.
60. POLU JM, CHABOT F, WALLAERT B. Muco-Modificateurs Bronchiques, Antioxydants, Antiproteases. Rev Mal Respir 1993; 10: 87-100.
61. RANDO RJ. Occupational Exposure to Respiratory Toxicants. In "Occupational Lung Disorders" Mapp CE Ed., Eur Respir Monograph 1999; 4: 1-43.
62. ROBALO CORDEIRO AJA, BAGANHA MF, AZEVEDO-BERNARDA R, SEGORBE LUÍS AJ, ALMEIDA JRG, OLIVEIRA M, GASPAS E, LIMA MAM, SANTOS ROSA MA, GARÇÃO MF, BAIROS VF, PEGA AF, BASTOS JP. Occupational Respiratory Patterns in Ferroalloy Workers. In "Occupational Lung Disease" Gee JBL, Morgand WKC, Brooks JP Eds., Raven Press, New York 1983; 247.
63. ROBALO CORDEIRO AJA. Ambiente, Oxidantes e Patologia Respiratória. Coimbra, Monogr Pneumol 1984; 8: 1-26.
64. ROBALO CORDEIRO AJA, PEGA AF, BASTOS JRF, ALMEIDA JRG, OLIVEIRA LC, BAGANHA MF. Pneumologia e Medicina do Trabalho: Repercussão Respiratória da Sílica Amorfa. Coimbra Méd 1985; 4-5: 233-252.
65. ROBALO CORDEIRO AJA. Bronchitis and Emphysema: Importance of Environmental Factors and Prevention. Eur J Resp Dis 1986; 69 (Suppl. 146): 99-107.
66. ROBALO CORDEIRO AJA. Alpha 1- Proteinase Inhibitor: An European Overview (Editorial) Eur J Respir Dis 1987; 70: 261-265.
67. ROBALO CORDEIRO AJA. Mechanisms of Environmental Lung Injury. Via Pneumol 1988; 2: 81-84.
68. ROBALO CORDEIRO AJA, BAGANHA MF, MELO M, ALMEIDA JRG, CHIEIRA L, MESQUITA I, LEITE ACP, PEGO AF, SOUSA JP, SARAIVA A, LIMA MAM, GASPAS E. Cellularity in Bronchoalveolar Lavage in Cement Dust Aggregation. In "NATO ASI Series, Vol. H30, Effects of Mineral Dusts Cells", Mosseman BT, Bégin RO Eds., Springer-Verlag Berlin 1989; 73-79.
69. ROBALO CORDEIRO AJA, LEITE ACP, SANTOS ROSA MA, GASPAS E, PEGO MA, ROBALO CORDEIRO C, AZEVEDO-BERNARDA R. Reacção Precoce à Agressão pela Sílica. Via Pneumol 1990; 1: 35-52.
70. ROBALO CORDEIRO AJA. Alveolites Subclínicas: Perspectivas Imunológicas. Rev Port Imunoalerg 1992; 1: 73-85.
71. ROBALO CORDEIRO AJA. O Factor "Terreno" em Patologia Pulmonar (Editorial). Via Pneumol 1994; 1-2: 1-2.
72. ROBALO CORDEIRO AJA. Pneumologia Fundamental. Fund Calouste Gulbenkian Ed., Coimbra 1995.
73. ROBALO CORDEIRO AJA. Fibrose Pulmonar. Rev Port Pneumol 1995; 1: 7-16.
74. ROBALO CORDEIRO C. Ambiente e Pulmão. Via Pneumol 1999; 9-12 (Supl.): 73.
75. ROUSSEL A. La Santé Publique et l'Environnement. Rev Prat 1984; 34: 521-524.
76. RUNCA E, SUESS MJ. Air Pollution: Health and Management. In "Atmospheric Environment", Oxford, Pergamo Press 1984; 18.
77. SALTINI C, AMICOSANTE M, FRANCHI A, LOMBARDI G, RICHELDI L. Immunogenic Basis of Environmental Lung Disease: Lessons from the Berylliosis Model. Eur Respir J 1988; 12: 1463-1475.
78. SANTOS O. Doenças Ocupacionais Respiratórias. Aspectos Medicolegais. Bol Hosp de Pulido Valente 1993; 3: 113-121.
79. SANTOS ROSA MA. Análise da Intervenção do Inibidor Alfa-1 das Proteases nas Respostas Inflamatórias e Imunitárias. Tese, Coimbra 1988.
80. SANTOS ROSA MA, ROBALO CORDEIRO AJA. Alpha-1 Proteinase Inhibitor Phenotypes in Portuguese Population. Eur J Respir Dis 1986; 69 (Suppl. 146): 167-173.
81. SEGORBE LUÍS AJ. Contribuição para o Estudo da Alveolite Subclínica do Criador de Aves. Via Pneumol 1992; 5: 51.
82. SEGORBE LUÍS AJ. Patologia Broncopulmonar no meio Rural. Coimbra, Monogr Pneumol 1997; 21: 1-15.
83. SOTTO-MAYOR R. Carcinógenos Respiratórios Ambientais e Tabagismo. Coimbra, Monogr Pneumol 1997; 21: 1-4.
84. TEIXEIRA E, MENESES F, SOTTO-MAYOR R, MAÇANITA J, FREITAS E COSTA M. Lung Cancer and Occupational Lung Diseases. Revision of 25 Cases Diagnosed in the Pulmonary Diseases Department of FML. Sarcoidosis 1989; 6 (Suppl. 1): 80.
85. TELES DE ARAÚJO A. Abordagem Clínica das Doenças Pulmonares Profissionais. Lisboa, Hosp. de Santa Maria 1988.
86. TELES DE ARAÚJO A. Ed. Ambiente Urbano e Saúde. Lisboa 1997.
87. TELES DE ARAÚJO A. Ed. Ambiente Urbano e Saúde (II). Lisboa 1998.

88. VALLYANTHAN V, SHI X. The Role of Oxygen Free Radicals in Occupational and Environmental Lung Diseases. *Environe. Health Perspect* 1997; 105 (Suppl.1): 165-177.
 89. VENABLES KM. Epidemiology. In "Occupational Lung Disorders" Mapp CE Ed.. *Eur Respir Monograph* 1999; 4: 22-45.
 90. VIEGI G, ANNESI-MAESANO I. Lung Diseases Induced by Indoor and Outdoor Pollutants. In "Occupational Lung Disorders" Mapp CE Ed.. *Eur Respir Monograph* 1999; 4: 214-241.
 91. VIEIRA JR, ALFARROBA E, VIEGAS J, FREITAS E COSTA M. Derrame Pleural Benigno por Exposição a Asbestos. *Acta Méd Port* 1992; 5: 287-290.
 92. VILLAR TG, ÁVILA RG, TELES DE ARAÚJO A. Pulmonary Granulomatosis due to Inhaled Particles. Personal Experience and some Immunological Considerations. *Clin Allergy* 1973; 3: 217.
 93. VILLAR TG, ÁVILA RG. Eds. *Granulomatoses Pulmonares de Causa Inalatória*. Lisboa 1976.
 94. VITUM VC, EDWARDS MG, NILES NR, BORMAN JO, LOWRY RD. Pulmonary Fibrosis from Amorphous Silica Dust, a Product of Silica Vapor. *Arch Environ Health* 1977; 32: 62-68.
 95. ZHANG H, LIQ, YAO R, GUO N. Experimental Studies on the Therapeutic Effects of Lung Lavage with Large Volume of Saline on Silicosis. *Wei Sheng Yen Chiu* 1997; 26: 77-79.
-