

Contribuição para o conceito dose-resposta em exposições a Infrasons e ruído de baixa frequência

Infrasound and low Frequency noise dose responses: Contributions

Mariana Alves-Pereira¹ e Nuno A. A. Castelo Branco²

¹ERISA-Dir.Radiologia & Universidade Lusófona, Dept. Ciências da Saúde Campo Grande 376, 1749-024 Lisboa, Portugal

²Centro da Performance Humana

Resumo

O espectro acústico é normalmente dividido em dois segmentos distintos: um referente às frequências audíveis e outro às não audíveis. É também costume presumir que o fenómeno acústico só terá um efeito nocivo quando percebido pelo aparelho auditivo. Em comparação, no espectro electromagnético (EM) existe também um segmento passível de ser percebido pelos sentidos humanos – a radiação visível (luz). No entanto, ao contrário do espectro acústico, o espectro EM não é dicotomizado em frequências visíveis e não-visíveis, nem é feita a suposição que apenas os fenómenos EM percebidos pelo sistema ocular é que são nocivos. É esta a razão pela qual foi possível estabelecerem-se relações de dose-resposta entre os diferentes tipos de radiação e os respectivos efeitos biológicos. Uma abordagem semelhante deverá ser aplicada ao espectro acústico, para adequadamente estudar as relações de dose-resposta para exposições aos infrasons e ruído de baixa frequência (IRBF, <500 Hz). Este trabalho está fundamentado em informação recolhida ao longo de 28 anos de investigação biomédica dedicada aos efeitos biológicos da exposição aos IRBF. O objectivo é o de contribuir para o estabelecimento das relações de dose-resposta para este agente de doença, propondo uma segmentação mais detalhada do espectro acústico.

Palavras chave: infrasons; ruído de baixa frequência; espectro acústico; doença vibroacústica.

Abstract

The acoustical spectrum is usually divided into two major segments: that which can be heard by the human ear, and that which cannot. Moreover, it is usually maintained that if acoustical phenomena do not hurt the ear, then they will have no other bodily effects. In the electromagnetic (E&M) spectrum, there is also a segment capable of being perceived by human senses: visible radiation (light). However, unlike the acoustical spectrum, the E&M spectrum is not crudely divided in what is visible to the human eye, and what is not, nor is it assumed that E&M phenomena only cause bodily damage when they are seen. This is why it is possible to establish dose-responses for many different types of radiation (visible or not). A similar stance regarding the acoustical spectrum is required if dose-responses to infrasound & low frequency noise (ILFN, <500 Hz) are genuinely desired. This report focuses on information gathered over the past 27 years of research into the biological effects of ILFN exposure, with the goal of contributing to the establishment of ILFN dose-responses. A more detailed segmentation of the acoustical spectrum is proposed in order to adequately characterize acoustical environments.

Key words: infrasound; low frequency noise; acoustical spectrum; vibroacoustic disease.

Introdução

O conceito da relação de dose-resposta (DR) para exposições a infrasons e ruído de baixa frequência (IRBF, <500 Hz) só pode ser legitimamente abordado reconhecendo à partida, que os fenómenos acústicos são fenómenos ondulatórios. É, portanto, necessário ter em consideração a natureza física deste agente de doença para que possam ser estabelecidas relações úteis de DR para os IRBF. Dado o conhecimento geral sobre as radiações electromagnéticas, também um fenómeno ondulatório, vale a pena explorar a abordagem utilizada no espectro electromagnético (EM), particularmente na vertente da DR. A analogia entre os espectros acústico e EM é importante para compreender como as diferentes frequências e amplitudes da radiação podem interagir de modos distintos com o tecido biológico.

Existe um segmento do espectro EM passível de ser percebido pelos sentidos humanos – a chamada luz visível. De mesmo modo, a porção do espectro acústico percebida pelos seres humanos denomina-se som. Quando se fala de radiação EM, é essencial referir qual a frequência em questão, i.e., micro-ondas, infravermelhos, raios-x, raios-cósmicos ou ultra-violetas (UV). Neste último caso, a radiação UV pode ser UV-A, UV-B ou UV-C. Este tipo de segmentação não existe para o espectro acústico (Ver Tabela 1).

Historicamente, a ciência dividiu o espectro acústico de uma forma rudimentar: infrasons, audível e ultrasons. (Para a maior parte dos seres humanos, os infrasons e ultrasons não são audíveis.) A segmentação está, assim, reduzida a 3 grandes faixas destes fenómenos. A resolução da informação obtida com a segmentação aplicada ao espectro EM é muito superior à obtida através da segmentação simplista e grosseira do espectro acústico. Em termos metafóricos, é análoga à comparação entre um realismo de Miguel Ângelo e o impressionismo de Monet. Considerando que, salvo algumas excepções, os ultrasons são relegados para o campo médico (procedimentos de diagnóstico e terapêutica), os fenómenos acústicos considerados potencialmente nocivos são os infrasons e os audíveis, reduzindo efectivamente a segmentação do espectro a duas grandes divisões. Não é possível estudar adequadamente a relação DR se o agente de doença é definido de uma forma tão vaga. É necessário tomar em conta os parâmetros que definem o fenómeno físico em questão antes de conseguir obter relações úteis de DR para um agente físico de doença.

A amplitude de um fenómeno acústico é normalmente expressa em decibel (dB). Para caracterizar um ambiente acústico, a vasta maioria de estudos científicos consideram suficiente possuir informação da amplitude média global do ambiente em questão.

Introduction

To consider dose-responses to infrasound and low frequency noise (ILFN, <500 Hz) in a meaningful way, one must begin by recognizing that acoustical events are wave phenomena. Hence, for ILFN to be quantified in a manner that is useful for dose-response issues, the physical nature of this agent must be fully taken into account.

Given everyone's acquaintance with electromagnetic (E&M) radiation, also a wave phenomenon, it is worthwhile to expand on how E&M radiation is viewed when it comes to dose-responses. The similarity between the acoustical and E&M spectra is important to understand how biological tissue can be affected differently by the different frequencies and amplitudes associated with wave phenomena.

Like acoustical phenomena, a portion of the E&M spectrum is perceived by human senses, and is called visible light. Sound, on the other hand, is the portion of the acoustical spectrum that is perceived by humans. When E&M radiation is discussed, it is essential to refer the frequency of the radiation in question, i.e., microwave, infrared, x-ray, etc. In fact, some small segments are even broken up into smaller portions, such as ultraviolet (UV) radiation, that can be UV-A, UV-B or UV-C. No such segmentation exists for the acoustical spectrum. See Table 1.

Science has tended to divide the acoustical spectrum in a rudimentary fashion: infrasound audible, and ultrasound. Infrasound and ultrasound are not audible to (most) humans. There is no further segmentation. The resolution of information that science has chosen to scrutinize within the E&M spectrum is vastly superior to the rough and fuzzy segmentation that has been applied to the acoustical spectrum. Metaphorically, it would be like comparing Michael Angelo's realism with Monet's impressionism. Dose-response relationships cannot be adequately studied if the information of the physical agent is fuzzy. Parameters that define the physical agent must be taken into account if an adequate evaluation of the biological response is, indeed, desired.

The amplitude parameter of acoustical phenomena is usually expressed in dB (decibel). Scientific studies often regard this parameter as sufficient to characterize an acoustical environment. While this may be true (under certain circumstances) if the object of the evaluation is hearing protection, when IFLN dose-responses are the issue, a dB-level parameter alone is entirely insufficient.

The goal of this report is to shed some light on the shift in concepts that is required if dose-responses to ILFN are to be seriously considered.

Embora este conceito possa ser verdade se o objectivo é somente avaliar o risco de surdez, quando se tomam em conta os IRBF, o conhecimento dos valores de dB, por si só, é manifestamente insuficiente.

O objectivo deste trabalho é explorar e discutir os aspectos do paradigma actual que terão de ser alterados antes de se poder, verdadeiramente, investigar as relações de DR para as exposições a IRBF.

Tabela 1 - Comparação entre a pequena e detalhada secção do espectro EM referente à radiação UV, e a divisão rudimentar aplicada ao espectro acústico.

Table 1 - Comparison between the detailed frequency/wavelength bands of a small portion of the E&M spectrum versus the rudimentary division of the acoustical spectrum.

FENÓMENOS ELECTROMAGNÉTICOS <i>ELECTROMAGNETIC PHENOMENA</i>				
		Frequência (Hz) <i>Frequency (Hz)</i>	Comprimento de Onda (m) <i>Wavelength (m)</i>	Efeitos <i>Effects</i>
Pequena Secção do Espectro EM <i>Small Portion of the E&M Spectrum</i>	Ultravioleta <i>Ultraviolet</i>	0.75-3.0 (x10 ¹⁵)	100 – 400 (x10 ⁻⁹)	
	UV-A	0.75 – 0.95 (x10 ¹⁵)	315-400 (x10 ⁻⁹)	Cancros da pele <i>Skin cancers</i>
	UV-B	0.95 – 1.07 (x10 ¹⁵)	280-315 (x10 ⁻⁹)	Cataratas <i>Cataracts</i>
	UV-C	1.07 – 3.0 (x10 ¹⁵)	100-280 (x10 ⁻⁹)	
	Luz Visível <i>Visible</i>	0.42-0.75 (x10 ¹⁵)	400 – 700 (x10 ⁻⁹)	Visão <i>Vision</i>
FENÓMENOS ACÚSTICOS <i>ACOUSTICAL PHENOMENA</i>				
Totalidade do Espectro Acústico <i>Entire Acoustical Spectrum</i>	Infrasons <i>Infrasound</i>	0-20	0-17	Espessamento do pericárdio <i>Pericardial thickening</i>
	Audível <i>Audible</i>	20-20000	17 – 0.01	Distúrbios do sono, Redução da capacidade cognitiva
	RBF LFN	20-500	6.8 – 0.68	Ressonância da cavidade torácica <i>Thoracic cavity resonance</i>
	Audição <i>Hearing</i>	1000-8000	0.34 – 0.04	Surdez <i>Hearing impairment / Deafness</i>
	Ultrasons <i>Ultrasound</i>	> 20000	< 0.01	Diagnóstico médico, Litotripsia <i>Lithotripsy, Medical diagnostics</i>

Resposta Biológica aos IRBF

A patologia desenvolvida em consequência de exposição excessiva e prolongada aos IRBF é designada de doença vibroacústica (DVA) ^(1,2). Nos últimos 28 anos, os autores têm integrado uma equipa de investigação multi-disciplinar dedicada ao estudo dos efeitos biológicos da exposição aos IRBF em modelos humanos ^(3,4 por exemplo) e em animais ^(5,6 por exemplo), bem como à identificação e caracterização das manifestações clínicas da DVA ^(1,2). As frequências de ressonância dos diferentes órgãos e tecidos têm um papel significativo na resposta biológica aos IRBF, tal como seria de esperar de qualquer fenómeno vibratório interagindo com uma estrutura visco-elástica (natureza dos tecidos biológicos). É essencial compreender aspectos específicos da resposta celular, tecidual e de órgãos, tais como a mecanotransdução ⁽⁷⁾, para efectivamente estabelecer relações de DR para as exposições aos IRBF. A secção seguinte expõe alguma informação que será útil para o estabelecimento destas DR. Serão, também, avançadas algumas hipóteses de trabalho que foram sendo desenvolvidas e sistematicamente corroboradas.

Estudos Animais

Ratos Wistar têm sido utilizados por esta equipa desde 1992 para estudar os efeitos da exposição aos IRBF no contexto da DVA ^(5,6,8,9). Todos os animais foram tratados de acordo com a norma 86/609/CE.

O epitélio respiratório da traqueia foi estudado em 12 ratos após uma exposição contínua de 48 horas aos IRBF ⁽¹⁰⁾. Um outro grupo de 12 ratos com a mesma idade foi mantido em silêncio e considerado grupo de controlo. No fim da exposição contínua de 48-horas, 2 ratos foram sacrificados imediatamente, e outros dois após 6, 12, 24, 48 horas e 7 dias. Durante este tempo, foram mantidos em silêncio. A ultraestrutura do epitélio da traqueia destes ratos, bem como a dos de controlo, foi posteriormente estudada com microscopia electrónica de varrimento. Os danos observados nos ratos sacrificados imediatamente após a exposição eram semelhantes àqueles observados nos ratos sacrificados após 6 horas em silêncio pós-exposição – tumefacção intensa e irregular das células, evidência de estruturas em roseta contendo células em escova rodeadas por células secretoras, cílios alterados e microvilosidades das células em escova agrupadas perdendo a distribuição uniforme típica observada nos animais de controlo. Doze horas após a exposição contínua, alguma recuperação era visível, mas comparado com as imagens dos ratos de controlo, ainda se identificavam danos significativos. Poucas diferenças foram observadas entre os ratos sacrificados após 24 e 48 horas, altura em que o epitélio

Biological Response to ILFN

The pathology that develops as a consequence of excessive ILFN exposure is called vibroacoustic disease (VAD) ^(1,2). For the past 28 years, the authors have been part of a multi-disciplinary team of researchers who have studied the biological effects of ILFN exposure in human ^(3,4 for example) and animal models ^(5,6 for example), as well as the clinical manifestations of VAD in humans ^(1,2). Resonance frequencies of the different tissues and organs play a significant role in the biological response to ILFN, as would be expected of any vibratory phenomena interacting with a substance. Specific features of cellular, tissue and organ responses to ILFN exposure, such as mechanotransduction (for example) ⁽⁷⁾, are essential to understanding how to establish dose-responses to ILFN.

The following sections describe some of the data that are useful for ascertaining ILFN dose-responses. Some of the working hypotheses that have been developed and successfully corroborated are also listed.

Animal Studies

ILFN-exposed animal models (Wistar rats) have been employed by this team since 1992 ^(5,6,8,9). The following studies were conducted within the context of VAD-related research.

Tracheal epithelia were studied in 12 rats after 48 hours of continuous ILFN ⁽¹⁰⁾. Another 12, age-matched rodents were kept in silence, and were considered controls. After the 48-hour exposure ceased, 2 rodents were immediately sacrificed, and another two after 6, 12, 24, 48 hours, and 7 days post-exposure silence. Fragments of the tracheal epithelia were studied and compared through scanning electron microscopy imaging. The damaged epithelial landscapes observed right after exposure were similar to those observed 6 hours after exposure. Twelve hours after exposure, some degree of recovery was seen, but damage was still visibly present when compared to controls. Few differences were identified between the 24- and 48-hour groups - recovery of epithelial cellular populations was well underway. After 7 days in post-exposure silence, exposed and control specimens were undistinguishable.

Working Hypothesis 1: after a 48-hour period of continuous ILFN exposure, the minimum recovery time (in silence) is 12 hours, but optimal recovery times require longer post-exposure (in silence) time periods.

Third generation Wistar rats born in an occupationally-simulated (8hrs/day, 5days/week, weekends in silence)

se mostrava já em franca recuperação. Sete dias após a exposição contínua de 48 horas, os fragmentos dos animais expostos não se distinguiam dos de controlo.

Hipótese de trabalho 1: Após um período de exposição contínua aos IRBF de 48 horas, o tempo mínimo de recuperação (em silêncio) é de 12 horas, no entanto, para uma recuperação ótima, serão necessários períodos mais prolongados de silêncio pós-exposição. Em ratos Wistar de 3ª geração nascidos em ambientes ricos em IRBF e com uma exposição simulando horários laborais (8 h/dia, 5 dias/semana, fins-de-semana em silêncio), verificaram-se efeitos teratogénicos ⁽¹¹⁾. Nos animais, cuja gravidez e nascimento se efectuou neste tipo de ambiente acústico, a progressão das lesões do epitélio respiratório foram investigadas em grupos expostos a IRBF adicional durante: 145 h (Grupo A), 235 h (Grupo B), 2213 h (Grupo C), 2438 h (Grupo D), 4399 h (Grupo E) e 5304 h (Grupo F) ⁽¹¹⁾. As primeiras imagens de desdiferenciação celular foram identificadas no Grupo D. Fusão das microvilosidades das células em escova (estruturas de actina), tornaram-se visíveis no Grupo C, e eram frequentes no Grupo F. A genotoxicidade dos IRBF foi já confirmada através da avaliação da troca de cromátídeos irmãos ⁽¹²⁾.

Hipótese de trabalho 2: Os IRBF são um agente genotóxico que promove malformações congénitas e lesões pré-cancerígenas no epitélio respiratório dos ratos.

Estudos Clínicos

A ecocardiografia de indivíduos expostos a IRBF revela espessamentos do pericárdio, sem disfunção diastólica e na ausência de processos inflamatórios ⁽¹³⁻¹⁵⁾. Este é um aspecto patognomónico da DVA ⁽¹⁶⁾. Em 1999, foi efectuado um estudo ecocardiográfico em pilotos e tripulações de cabine da aviação civil, com resultados surpreendentes: Com o mesmo tempo de exposição (tempo de actividade profissional, em anos), a tripulação de cabine apresentava um ritmo de espessamento pericárdico mais lento do que o dos pilotos ⁽¹⁴⁾. Teoricamente, a cabine é mais “barulhenta” do que o cockpit e, sendo assim, esperar-se-ia verificar espessamentos mais precoces em membros da tripulação do que em pilotos. Tal não ocorreu. Após um estudo detalhado dos ambientes acústicos da cabine e do cockpit em 8 aeronaves de uso comum na aviação civil, verificou-se que o nível de infrasons era estatisticamente significativamente mais elevado nos cockpits do que nas cabines ⁽¹⁷⁾.

Hipótese de trabalho 3: Os infrasons estão especificamente associados com o ritmo de espessamento pericárdico.

Os estadios clínicos da DVA foram já definidas para um tipo específico de ambiente de trabalho rico em

ILFN-rich environment were observed to have teratogenic malformations ⁽¹¹⁾. In animals gestated and born in this ILFN-rich environment, the post-birth progression of respiratory tract lesions was investigated in groups exposed to additional ILFN for: 145 hrs (Group A), 235 hrs (Group B), 2213 hrs (Group C), 2438 hrs (Group D), 4399 hrs (Group E), and 5304 hrs (Group F) ⁽¹¹⁾. The first discernible images of cellular de-differentiation (cellular organization precursor of cancerous lesions) were identified in Group D. Fusion of actin-based microvilli (located on the apical surface of brush cells) became visible in Group C, and were a regular occurrence in Group F. The genotoxicity of ILFN has been confirmed through sister chromatid exchanges assays ⁽¹²⁾.

Working Hypothesis 2: ILFN is a genotoxic agent that promotes congenital malformations and pre-cancerous lesions in rodent respiratory epithelia

Human Studies

Echocardiography in ILFN-exposed individuals reveals thickened pericardia, without diastolic dysfunction and in the absence of an inflammatory process ⁽¹³⁻¹⁵⁾. This feature is the hallmark of VAD ⁽¹⁶⁾. In 1999, when echocardiograms were obtained from both airline pilots and cabin crewmembers, an astounding result became apparent: with the same time of professional activity (in years), flight attendants presented a slower rate of pericardial thickening when compared to pilots ⁽¹⁴⁾. Theoretically, the cabin is “noisier” than the cockpit, and thus, one would have expected to see a faster rate of pericardial thickening in cabin crewmembers. But this was not the case. After a detailed acoustical analysis of the cockpit and cabin of 8 commonly used commercial airline aircraft, it was demonstrated that the levels of infrasound (≤ 20 Hz) in the cockpits were statistically significantly higher than those in the cabins ⁽¹⁷⁾.

Working Hypothesis 3: infrasound is specifically related to the rate of pericardial thickening.

The clinical stages of VAD have been defined for a specific type of ILFN-rich job – aeronautical technicians ⁽²⁾. Clinical signs and symptoms, developed by aircraft technicians over 15 years of professional activity, were tallied from medical files in order to determine the progression and evolution of VAD with time. From an initial group of 306 technicians, 166 individuals were selected in accordance with tight selection criteria ⁽²⁾. Of the remaining 140 individuals, the sign or symptom was counted if it appeared in, at least, 50% (70 individuals). Table 2 shows the clinical stages of VAD for individuals working in ILFN-rich environments, as aeronautical technicians. In the experience of this team, when ILFN environment is

IRBF – técnicos de aeronáutica⁽²⁾. Os sinais e sintomas desenvolvidos por este grupo de trabalhadores ao longo de 15 anos de actividade profissional foram inventariados a partir das respectivas fichas clínicas, de modo a caracterizar o progresso e a evolução temporal da DVA. De um grupo inicial de 306 técnicos, 166 indivíduos foram eliminados de acordo com um rigoroso critério de exclusão por patologias associadas⁽²⁾. Nos restantes 140 trabalhadores, o sinal ou sintoma era contabilizado se fosse observado em, pelo menos, 50% (70 indivíduos) da população. A Tabela 2 mostra os 3 estadios clínicos da DVA para técnicos de aeronáutica. Na experiência desta equipa, quando o ambiente acústico rico em IRBF se encontra apenas na residência, ou se existe exposição ocupacional acrescida de outras fontes de IRBF (residência, de lazer, segundo emprego, ou in utero), o aparecimento destes sinais e sintomas é significativamente acelerado.

Hipótese de trabalho 4: Os efeitos da exposição aos IRBF são cumulativos.

Num estudo efectuado em 1999 em 236 doentes com a DVA⁽¹⁸⁾, 28 indivíduos desenvolveram tumores, 5 dos quais eram carcinomas epidermóides do lobo superior do pulmão direito (2 em não-fumadores), e outros 5 apresentaram tumores múltiplos. Até à data, esta equipa de investigadores já documentou mais 10 casos de carcinomas epidermóides em doentes da DVA, ocupacionalmente expostos aos IRBF^(19,20): 8 no lobo superior do pulmão direito e 2 na glote. Destes 10 indivíduos, 8 eram fumadores dos quais 2 fumavam mais de 2 maços/dia. Tirando estes dois últimos indivíduos (que não são os mais jovens do grupo), todos já faleceram. Um dos doentes que sobrevive é piloto civil, foi submetido a uma intervenção cirúrgica há 12 anos e continua sob forte vigilância médica, mas ainda não parou de fumar^(19,20).

Hipótese de trabalho 5: Os IRBF são agentes mutagénicos responsáveis pelo aparecimento de carcinomas epidermóides no aparelho respiratório.

Hipótese de trabalho 6: O aparecimento de carcinomas epidermóide no lobo superior do pulmão direito pode indicar uma exposição excessiva aos IRBF.

Quantificação Acústica

É prática corrente caracterizar os ambientes acústicos apenas em termos de um parâmetro expresso em dB. As análises da distribuição de frequências são apenas efectuadas em casos específicos, determinados pela legislação em vigor. Nos casos em que uma análise de frequências é efectuada, normalmente a banda inferior situa-se nos 50 Hz, sendo desconhecida toda a informação acústica relativa aos fenómenos que ocorrem a frequências abaixo dos 50 Hz. Assim, quando trabalhadores manifestam sinais e sintomas

only in the home, or when there is occupational ILFN exposure plus some other type of ILFN exposure (residential, recreational, second job, or fetal), the appearance of these signs and symptoms is greatly accelerated.

Working Hypothesis 4: The effects of ILFN exposure are cumulative.

In a 1999 study of 236 VAD patients (18), 28 individuals developed tumors, 5 were of which were squamous cell carcinomas of the upper right lobe of the lung (2 in non-smokers), and another 5 had multiple tumors. To date, this team has documented an additional 10 squamous cell carcinomas in the respiratory tract of male VAD patients, occupationally exposed to ILFN (19,20): 8 were located in the upper right lobe of the lung, and 2 in the glottis. Of these 10 individuals, 8 were smokers and 2 were heavy smokers (more than 2 packs/day). Except for the 2 heavy smokers (who were not the youngest of the group), all these patients are deceased. One of the surviving patients, an airline pilot, received lung surgery 12 years ago, and remains under tight clinical surveillance, and still smoking^(19,20).

Working Hypothesis 5: ILFN is a mutagenic agent and is responsible for squamous cell carcinomas in the respiratory tract.

Working Hypothesis 6: Squamous cell carcinomas of the upper right lobe of the lung strongly suggest excessive ILFN exposure.

Acoustical Quantification

It is current practice, in routine noise assessments, to characterize the acoustical environment merely in terms of a dB-level parameter. Usually, frequency distribution analyses are not performed, mainly because they are not required by law. This translates into very unspecific information regarding the type of acoustical environment under study. In the rare cases, information on the frequency content is provided, but usually the lower limiting frequency is 50 Hz, and thus, infrasonic bands are excluded, along with the lower “audible” bands. Subsequently, when individuals develop VAD-related signs and symptoms and documentation on their acoustical environment is requested, it generally contains zero information on the ILFN content of their environments. Hence, matching symptoms to predominance of specific frequency bands is not possible. The situation is such that, even if frequency distribution analyses are obtained, there are no readily available data with which compare them.

The way in which this team has dealt with this problem has been to choose a well-defined acoustical environment that is known to be conducive to VAD, such as the aircraft cockpit. All frequency distribution

que possam estar associados à DVA, e é pedida documentação sobre o ambiente acústico, praticamente não se obtém informação sobre os IRBF aos quais estiveram expostos. Desta forma, é impossível analisar o tipo de patologia consoante a predominância das frequências existentes no ambiente de trabalho. A situação é tal que, mesmo obtendo uma análise de frequências correctamente elaborada, não existem valores normativos com os quais se possam comparar. Esta equipa tem contornado provisoriamente esta questão escolhendo um ambiente acústico bem definido que, com exposições ocupacionais, pode conduzir ao desenvolvimento da DVA: o cockpit de aeronaves da aviação civil. Todas as distribuições de frequências são comparadas com as do cockpit⁽²²⁻²⁴⁾. Num exemplo já previamente publicado⁽²⁴⁾ (Ver Figura 1), a diferença entre os valores de dBA (medições efectuadas com a ponderação A, tal como exigido pela legislação em vigor) e de dBLin (medições efectuadas sem qualquer ponderação) pode ser considerada como a diferença entre o ruído ouvido (dBA) e o ambiente acústico real (dBLin).

analyses obtained by this team have been compared to that of the aircraft cockpit, where the ILFN content is known to cause VAD⁽²²⁻²⁴⁾. As a previously published example (24), see Fig. 1. The difference in dBA (A-weighted measurements, required by law) and dBLin (linear measurements) values can be thought of as the difference between what is heard (dBA levels) and what is actually present in the acoustical environment. In other words, in both cockpit and car, one would hear the same amount of “noise” but, in the car, the body is exposed to significantly larger amounts of acoustical energy.

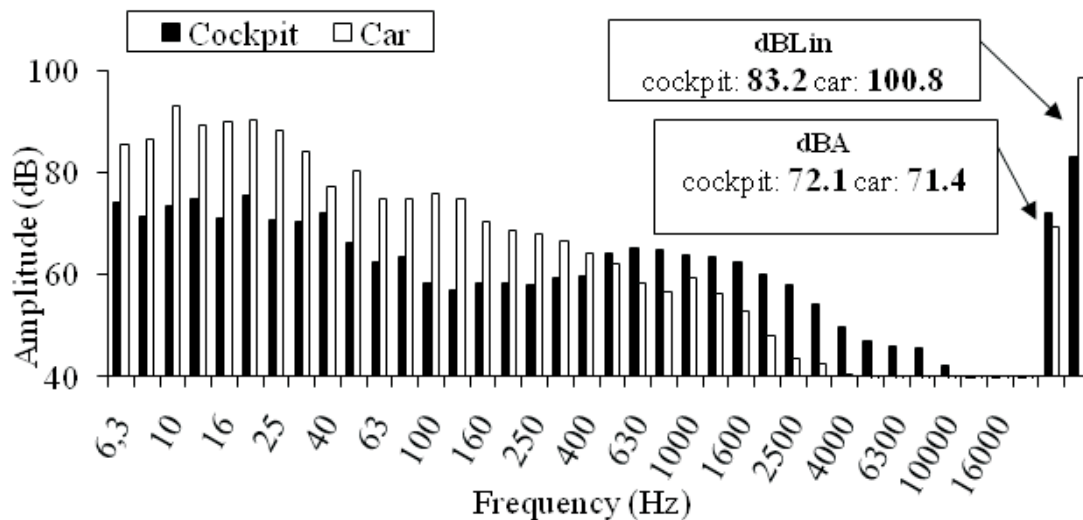


Figura 1 - Comparação entre a distribuição de frequências obtida no cockpit de uma aeronave comercial (Airbus-340, em voo cruzeiro, acima dos 30 mil pés) (barras negras) com uma obtida num veículo ligeiro (Fiat Punto), viajando a 120 km/h, isolado numa auto-estrada (às 03:00h), com janelas fechadas e rádio desligado (barras brancas). Os níveis de dBA são comparáveis (72.1 vs. 71.2). Os níveis de dBLin são mais elevados do que os valores medidos em dBA, e a diferença entre os dois ambientes acústicos é substancialmente diferente (83.2 vs. 100.8). Em ambos os ambientes acústicos locais, a maior parte da energia acústica está concentrada nas bandas inferiores do espectro (<500 Hz). Nas frequências mais audíveis (>1000 Hz), a amplitude é reduzida e, acima dos 4000 Hz, está abaixo do 40 dB (24).

Figure 1 - Comparison between the frequency distributions obtained within the Airbus-340 cockpit (black) and within a common passenger vehicle, traveling at 120 km/h, alone on a highway (at 3 a.m.), with windows closed and radio off (white). dBA levels are comparable (72.1 vs. 71.2). dBLin levels are higher than dBA levels, and the difference between both environments is more substantial (83.2 vs. 100.8). In both locations, most of the acoustic energy is concentrated within the lower frequency range (<500Hz). At the more audible frequencies (>1000Hz), the amplitude is lower, and above 4000 Hz, it is below 40 dB (24).

Questões a considerar

Tendo em conta tudo o que foi, até agora, exposto, existem 3 questões a abordar quando se procura estabelecer relações de DR para as exposições aos IRBF: 1) períodos de recuperação, 2) especificidade de frequências, 3) medições dos IRBF e 4) dosimetria.

Períodos de Recuperação

Uma vez que não existem intervenções farmacológicas específicas para a DVA, nem protecção contra o risco de DVA, períodos de recuperação obrigatórios são o único recurso para doentes com patologia induzida por exposições excessivas aos IRBF. Os períodos de 48 horas de exposição contínua simulam alguns tipos de ambientes de trabalho, particularmente os associados com navios, plataformas petrolíferas, e outras indústrias. Não se observam diferenças após recuperações de 24 ou de 48 horas, embora se continuem a observar, em ambos os casos, alterações nítidas em relação aos animais de controlo. Uma recuperação mais evidente observou-se após 12 horas de recuperação em silêncio. Presumivelmente, isto sugere que os tempos de recuperação não seguem uma ordem linear. (Dado que o tecido biológico é viscoelástico, a existência de efeitos não-lineares não é surpreendente e, portanto, fenómenos do tipo de histerese são esperados.) Na prática, se uma exposição de 48 horas requer um mínimo de 12 horas de recuperação em silêncio, não pode presumir que uma exposição contínua de 24 horas exija apenas 6 horas de recuperação.

Em termos da DVA, os técnicos de aeronáutica no Estádio I da doença, a maioria dos sintomas atenua ou desaparece mesmo durante as férias. No entanto, em indivíduos nos Estádios II ou III, não se observam recuperações similares^(2,18). Por outras palavras, no Estádio I da DVA, os sinais e sintomas são reversíveis, ao passo que nos Estádios II e III são definitivos.

Especificidade das Frequências

Seria ideal estudar os efeitos biológicos de tons puros, frequência a frequência, dentro da gama dos IRBF. Apenas a equipa do Prof. Nekhoroshev (Universidade de São Petersburgo, Rússia) tem recolhido informação científica desta natureza^(25,26), mas nem todos os resultados se encontram já traduzidos em inglês. Também investigadores na China têm conduzido estudos interessantes utilizando frequências isoladas e específicas^(27, por exemplo). Este tipo de estudos são extremamente importantes para o estabelecimento das DR em relação aos IRBF. Fora do laboratório, os ambientes acústicos não são caracterizados apenas por tons puros. Pelo contrário, são compostos por muitas bandas de frequência, i.e., a energia acústica distribui-

Matters to consider

The above data raises 3 issues that must be taken into account when considering ILFN dose responses: 1) recovery times, 2) frequency specificity, 3) ILFN measurements, and 4) dosimetry.

Recovery times

Given the lack of appropriate pharmaceutical intervention for VAD, and the absence of protection against ILFN, mandatory recovery times have been the only resource for patients afflicted with ILFN-induced pathology. The 48-hour continuous exposure simulates some types of occupational environments, particularly those associated with ships, oil-rigs and other industries. No significant differences were observed after 24 to 48 hours of post-exposure silence, but these images were still not comparable to controls. A more rapid recovery was seen in the 12 hours immediately following ILFN exposure. Presumably, this would indicate that recovery times are not linear (The existence of non-linear effects is not surprising since biological tissue is viscoelastic and, as such, hysteresis-type events are to be expected.), which would also probably mean that exposure vs. effects is also non-linear. In practice, if a 48 hour ILFN exposure requires a minimum 12-hour recovery period, it may not be valid to extrapolate that a 24-hour exposure would only require a 6-hour recovery period.

In terms of VAD, aeronautical technicians with Stage I VAD saw their symptoms disappear, or greatly subside, when on vacation. However, those who had already progressed to Stage II or III did not have similar reactions^(2,18). Stage I symptoms are still reversible, while Stage II and III are not.

Frequency Specificity

Ideally, it would be nice to be able to study the biological effects of pure tones within the ILFN range. To these authors' knowledge, only the team led by Prof. Nekhoroshev (St. Petersburg, Russia) has systematically collected information of this nature^(25,26). Regrettably, not all has yet been translated into the English language. Chinese researchers have also been conducting interesting studies at specific tones of ILFN bands^(28, for example). These types of studies greatly contribute data for the future establishment of ILFN dose-responses.

Outside the laboratory, acoustical environments do not usually present themselves as single-tone events. Rather, they are composites of many frequency bands,

se por todas as frequências possíveis ^(Figura 1). Aqui, e ainda, as analogias com a radiação EM são pertinentes: na Natureza, a luz raramente se manifesta em termos de cores únicas, ou por frequências. Está sempre presente um amplo espectro e o mesmo ocorre com os fenômenos acústicos. Por esta razão, em estudos envolvendo populações humanas, a informação acústica exclusivamente em dB é totalmente insuficiente.

A frequência de ressonância de um determinado material é a frequência à qual é absorvida a maior quantidade de energia. Em analogia com os cantores de ópera, o vidro de cristal quebra quando a frequência de ressonância do cristal é atingida pela voz da cantora, isto é, quando a máxima energia acústica é absorvida pelo cristal. A nível celular, o mesmo pode ocorrer quando uma determinada célula é atingida pela sua frequência de ressonância. Quando uma onda de pressão acústica atinge uma estrutura viscoelástica (tecido biológico), induz um processo vibratório a nível celular que, por sua vez, é propagado pelas vias de comunicação mecânicas da célula (mecanotransdução) ⁽⁷⁾. As frequências específicas de ressonância das estruturas celulares desempenham aqui um papel crítico na resposta das estruturas biológicas aos IRBF. Assim, a informação rigorosa do conteúdo de frequências de um determinado ambiente acústico é fundamental para o estabelecimento de DR para os IRBF.

É pertinente referir aqui o estudo realizado em 1969 por cientistas Russos no âmbito do programa espacial da União Soviética. Ponomarkov et al ⁽²⁸⁾ exploraram os efeitos de ruído de banda larga a 105-155 dB em cães, mas a informação específica do conteúdo de frequências não foi especificado. Após 1.5-2 horas de exposição, os animais foram sacrificados. Os resultados da autópsia revelaram “hemorragias com um diâmetro de 3mm (...) nos pulmões” dos animais expostos a cerca de 126 dB, localizadas “sob a pleura em forma de vesículas convexas”. Os autores observaram que, aumentando o nível de dB, o número de hemorragias aumentava mas, “nunca excediam os 3mm de diâmetro.” Estes resultados sugerem que os efeitos de pressão acústica sobre o tecido biológica estão intimamente relacionados com as frequências (em Hz), e não apenas com as amplitudes (em dB).

Medição dos IRBF

Tal como a Figura 1 evidenciou, apenas uma medição do nível de dB não fornece informação suficiente para estabelecer a DR aos IRBF. As avaliações acústicas requeridas por lei não permitem estabelecer a DR deste agente de doença porque, simplesmente, não contém a informação suficiente para caracterizar o efeito biológico. Em termos de Saúde Pública, a utilização da

i.e., the acoustical energy is “smeared” across all possible frequencies (See Fig. 1). Here, again, the E&M analogy becomes pertinent: in Nature, light is rarely manifested in terms of single colors, or frequencies. Instead, an array is present, and the same is true of acoustical phenomena. This is why, in studies involving human populations, information on the dB-level alone is insufficient.

The resonant frequency of a material is the frequency at which the largest amount of energy is absorbed by the material. In the opera singer's analogy, the crystal glass is broken when the singer reaches the resonant frequency of the crystal, where all acoustical energy is absorbed by the glass and, thus, it bursts. Similar events can occur at the cellular level when the resonance frequency of a particular cell-system is achieved. When an acoustical pressure wave impacts on biological (viscoelastic) tissue, it induces a vibratory event at the cellular level which, in turn, is transduced by the mechanical signaling pathways of biological structures ⁽⁷⁾. Hence, specific resonance frequencies of cellular structures play a critical role in the response of biological tissue to ILFN. Accordingly, information on the frequency content of an acoustical environment is essential for the establishment of ILFN dose-responses.

It is pertinent, here, to refer a 1969 study, conducted by Russian scientists, within the context of the Soviet Space Program. Ponomarkov et al. ⁽²⁸⁾ explored the effects of wide-band noise at 105-155 dB on dogs – specific information on frequency content was not provided. After 1.5-2 hours of exposure, the animals were sacrificed. Autopsy results revealed “hemorrhages up to 3 mm in diameter (...) in the lungs” of the animals exposed to about 126 dB, located “beneath the pleura in the form of convex vesicles.” The authors observed that as the dB level increased, the number of the hemorrhages also increased, but “they never exceeded 3 mm in diameter.” These results speak to a specific effect on this type of tissue that may be more related to a resonance phenomenon (frequency-related) than to event intensity (amplitude, dB).

ILFN Measurements

As was illustrated by Figure 1, and emphasized in the previous paragraphs, a dB-level measurement does not provide enough information for ILFN dose responses. Acoustical evaluations, as required by law, cannot be the basis for establishing ILFN dose responses – there simply is not enough information contained in a dB-level measurement to accurately determine the

poderação A (dBA) deverá ser abolida excepto nos casos onde se avalia o risco de surdez. Pelos mesmos motivos, estudos clínicos e biomédicos devem acabar com a caracterização dos ambientes acústicos exclusivamente em termos da amplitude média do ruído. Como se pode observar na Figura 1, os níveis de ruído em dBA no cockpit de uma aeronave comercial e no automóvel são comparáveis e, por isso, para a comunidade científica em geral, estes dois ambientes são acusticamente equivalentes. No entanto, dado que o conteúdo de frequências destes dois ambientes é completamente distinto, considerá-los equivalentes é um erro grosseiro e cientificamente inaceitável. Os ambientes acústicos só podem ser comparados com rigor científico se forem considerados, simultaneamente, a amplitude (dB Linear) e o conteúdo de frequências (Hz).

Dosimetria

A dosimetria adequada e rigorosa dos IRBF só será alcançada quando, cientificamente, se considerar o espectro acústico em analogia com o espectro EM, i.e., frequências diferentes têm efeitos diferentes em amplitudes diferentes e em tecidos diferentes. Assim, dividindo o espectro acústico referente às baixas frequências em infrasons versus frequências audíveis é demasiado rudimentar permitindo a apresentação de estudos “inconclusivos”.

Propõe-se que o segmento do espectro acústico referente aos IRBF (0-500 Hz) seja dividido nas sub-categorias apresentadas na Tabela 3. Os tecidos biológicos são muito sensíveis às frequências abaixo de 100 Hz. Frequências específicas têm efeitos perniciosos em estruturas biológicas específicas e produzem efeitos diferentes a 2 Hz, comparados com os provocados a 5 ou a 8 Hz⁽²⁵⁻²⁷⁾. A divisão do espectro acústico nestas sub-categorias obrigaria os cientistas a especificarem a energia acústica de acordo com cada sub-categoria específica. Um dos mais importantes problemas quando se pretende avaliar rigorosamente os IRBF consiste na falta de equipamentos de medição disponíveis e relativamente acessíveis. A esmagadora maioria dos equipamentos desenhados para a avaliação de ambientes acústicos está exclusivamente dirigida para a avaliação de parâmetros estabelecidos pela legislação. Assim, é difícil ou praticamente impossível dado o elevado custo, adquirir equipamento para determinar quanto tempo a energia acústica permanece a um determinado nível de dB para cada banda de 1/3 de oitava. Esta informação é fundamental para os parâmetros que caracterizam os efeitos biológicos consequentes da exposição aos IRBF. Não existem no mercado dosímetros individuais para os IRBF, análogos aos dosímetros para a exposição à radiação.

biological effects of ILFN exposure. For the purpose of studying the effects of noise on Public Health (other than hearing impairment), the usage of the A-weighting network should be abolished.

For the same reasons, biomedical and clinical studies should cease to report acoustical environment merely in terms of a measure of amplitude. As can be seen in Figure 1, the dBA level measurements of both cockpit and car are comparable and, therefore, to the scientific community at large, this usually indicates that both these environments are acoustically equivalent. Unless one is exclusively focusing on the amount of “noise” captured by the human ear, cockpit and car are entirely different acoustical environments because their frequency contents are completely distinct. Considering them as equivalent environments is a scientific fallacy. Acoustical environments can only be compared with scientific accuracy if both amplitude (dB-level) and frequency content (in Hertz) are known.

Dosimetry

Adequate dosimetry of ILFN will be very difficult to achieve until science considers the acoustical spectrum as analogous to the electromagnetic spectrum, i.e., different frequencies have different effects at different amplitudes and on different tissues. Thus, breaking the (lower) acoustical spectrum into infrasound versus audible frequencies is much too rudimentary and leads to inconclusive results.

It is proposed that the ILFN (0-500 Hz) portion of the acoustical spectrum be divided into the sub-categories listed in Table 3. Biological tissue is very sensitive to lower frequencies, below 100 Hz. Specific frequencies have been known to have a deleterious impact on specific biological tissue, and a 2 Hz exposure can produce different effects than a 5 or 8 Hz exposure⁽²⁵⁻²⁷⁾. Dividing the acoustical spectrum in sub-categories would eventually force bio-scientists to specify the acoustical energy within each specific sub-category. One of the most immediate problems with adequately measuring ILFN is the lack of readily available (and relatively inexpensive) instrumentation. As is well known, much of the monitoring equipment designed to assess physical agents is geared toward assessing the parameters that have been established by legislation. Thus, it is difficult (or much too expensive) to acquire the instrumentation that could adequately measure how long the acoustical energy remains at a certain dB level, for each 1/3 octave band. This would be an ideal parameter for assessing ILFN-induced pathology. Individual dosimeters for ILFN, analogous to individual radiation dosimeters, have yet to be conceived.

Tabela 2 - Dados de um grupo de 140 técnicos de aeronáutica (seleccionados de um grupo inicial de 306 trabalhadores), ocupacionalmente expostos a RBF (8 hrs/dia, 5 dias/semana). O tempo de exposição (anos) refere-se ao tempo necessário para que 70 indivíduos (50%) desenvolvessem o sinal ou sintoma correspondente. (Castelo Branco, 1999b).

Table 2 - Clinical stages of VAD. Data from a group of 140 aircraft technicians where ILFN exposure time (years) refers to the amount of time it took for 70 individuals (50%) to develop the corresponding sign or symptom (2)..

Estádio Clínico <i>Clinical Stage</i>	Sinal/Sintoma <i>Sign/Symptom</i>
Estádio I-Ligeiro (1 - 4 anos) <i>Stage I - Mild</i> (1 - 4 years)	Ligeiras alterações do humor, indigestão e pirose, infecções da orofaringe, bronquite. <i>Slight mood swings, Indigestion & heart-burn, Mouth/throat infections, Bronchitis.</i>
Estádio II - Moderado (4 - 10 anos) <i>Stage II - Moderate</i> (4-10 years)	Dor no peito, alterações do humor bem definidas, dores lombares, fadiga, infecções da pele por fungos, virus e parasitas, inflamação da superfície gástrica, dor a urinar e sangue na urina, conjuntivite e alergias. <i>Chest pain, Definite mood swings, Back pain, Fatigue, Fungal, viral and parasitic skin infections, Inflammation of stomach lining, Pain and blood in urine, Conjunctivitis, Allergies.</i>
Estádio III – Severo (> 10 anos) <i>Stage III – Severe</i> (> 10 years)	Distúrbios psiquiátricos, hemorragias da conjuntiva e dos epitélios nasal e digestivo, varizes e hemorróidas, úlceras duodenais, colon espástico, decréscimo na acuidade visual, cefaleias, dores articulares e musculares intensas, alterações neurológicas <i>Psychiatric disturbances, Haemorrhages of nasal, digestive and conjunctive mucosa, Varicose veins and haemorrhoids, Duodenal ulcers, Spastic colitis, Decrease in visual acuity, Headaches, Severe joint pain, Intense muscular pain, Neurological disturbances.</i>

Tabela 3 - Segmentação proposta para a porção inferior (0-500 Hz) do espectro acústico, por bandas de frequência em 1/3 oitava..**Table 3** - Proposed subdivision of the lower portion (0-500 Hz) of acoustical spectrum, by 1/3 octave bands.

Sub Categoria <i>Sub Category</i>	Bands de 1/3 Oitava (Hz)* <i>1/3 Octave Bands (Hz)*</i>	Observações <i>Observations</i>
A ₁	0 – 1.6	6.3 Hz: Em muitos casos, a menor frequência mensurável pelo software utilizado no equipamento de medição de ruído, embora, com um maior investimento, outros equipamentos podem oferecer medições próximas dos 0 Hz. <i>6.3 Hz is often the lower limiting frequency of standard noise measuring equipment software, although more expensive equipment can collect data well below 6.3 Hz.</i>
A ₂	2 - 2.5	
A ₃	3.15 – 4	
A ₄	5 – 6.3	
B	8 - 12.5	Em ambientes naturais, ocupacionais e residenciais, detecta-se um comportamento estranho nas frequências de 8, 10 e 12.5 Hz (resultados não publicados). <i>Unusual behaviour in the frequencies of 8, 10 and 12.5 Hz has been detected, in residential, occupational and natural environments (unpublished results).</i>
C	16 – 25	Intersecção com o limiar convencional da audição humana (20 Hz). <i>Overlapping the conventional threshold for human hearing (20 Hz).</i>
D	31.5 – 63	Onde muitos equipamentos emitem ruído, inclui os 50 Hz associados com a distribuição de energia eléctrica de alta voltagem. <i>Where many machines emit noise, includes the 50 Hz associated with high voltage electrical distribution.</i>
E	63 – 160	Ressonância do tórax <i>Resonance of the thorax</i>
F	200 – 500	Limite superior, com os 250 Hz e 500 Hz já incluídos no audiograma. <i>Upper limit, with 250 Hz and 500 Hz already included in audiogram evaluations.</i>

*A análise em bandas de 1/3 de oitava divide o espectro acústico em bandas de frequência, referenciadas pela sua frequência central. Assim, nas medições em 1/3 de oitava obtêm-se valores para os 1/3 de oitava cuja frequência central é, em Hz: 1, 1.25, 1.6, 2, 2.5, 3.15, 4, 5, 6.3, 8, 10, 12.5, 16, 20, 25, 31.5, 40, 50, 63, 80, 100, 125, 160, 200, 250, 315, 400 e 500. Desta forma, as aparentes discontinuidades na coluna “Bandas de 1/3 de Oitava” são devidas ao modo como a Ciência tem efectuado a segmentação do espectro acústico.

**The 1/3 octave band analysis divides the acoustical spectrum into frequency bands, referred to by their central frequency. Thus, when measuring in 1/3 octave bands, values are obtained for the 1/3 octave frequency bands whose central frequency is, in Hz.: 1, 1.25, 1.6, 2, 2.5, 3.15, 4, 5, 6.3, 8, 10, 12.5, 16, 20, 25, 31.5, 40, 50, 63, 80, 100, 125, 160, 200, 250, 315, 400 and 500. Hence, in this Table, the apparent discontinuities in the 1/3 Octave Bands column are due to the way in which science segments the acoustical spectrum.*

Conclusões

As DR adequadas para a exposição aos IRBF serão impossíveis de estabelecer enquanto o espectro acústico não for segmentado com maior rigor, reflectido a dependência da resposta biológica à frequência e amplitude do impacto da pressão acústica. Neste contexto, caracterizar um ambiente acústico exclusivamente em termos de um nível de dB é totalmente inaceitável. Aplicando uma “segmentação de alta resolução” ao espectro acústico, poder-se-á começar a analisar as bandas de frequência com o rigor necessário para estabelecer os conceitos de DR úteis e rigorosos.

Agradecimentos

Os autores agradecem o apoio voluntário de todos os doentes e colaboradores científicos que contribuíram no últimos 28 anos para a investigação da DVA.

Referências / References

- [1]. Castelo Branco NAA, Alves-Pereira M. Vibroacoustic disease. *Noise Health* 2004; 6(23): 3-20.
- [2]. Castelo Branco NAA. The clinical stages of vibroacoustic disease. *Aviat Sp Environ Med* 1999; 70 (3, Suppl): A32-9.
- [3]. Castelo Branco NAA, Águas AP, Sousa Pereira A, Monteiro E, Fragata JIG, Tavares F Grande NR. The human pericardium in vibroacoustic disease. *Aviat Sp Environ Med* 1999; 70 (3, Suppl): A54-62.
- [4]. Reis Ferreira J, Mendes CP, Castelo Branco NAA, Monteiro E, Alves-Pereira M. The human lung and pleura in vibroacoustic disease. *Proc 8th Inter Conf Noise as Public Health Problem (ICBEN), Rotterdam, Holland, 2003: 386-7.*
- [5]. Castelo Branco NAA, Alves-Pereira M, Martins dos Santos J, Monteiro E. SEM and TEM study of rat respiratory epithelia exposed to low frequency noise. In: Mendez-Vilas A, editor. *Science and Technology Education in Microscopy: An Overview, Vol. II. Badajoz, Spain: Formatex; 2003. p.505-33.*
- [6]. Castelo Branco NAA, Monteiro E, Costa e Silva A, Martins dos Santos J, Reis Ferreira J, Alves-Pereira M. The lung parenchyma in low frequency noise exposed Wistar rats. *Rev Port Pneumol* 2004; X(1): 77-85. In URL: www.sppneumologia.pt/publicacoes/?imc=50n&publicacao=22&edicao=1321&fmo=pa
- [7]. Alves-Pereira M, Castelo Branco NAA. Vibroacoustic disease: Biological effects of infrasound and low frequency noise explained by mechanotransduction cellular signaling. *Prog Biophy Molec Biol* 2007; 93: 256-79.
- [8]. Oliveira MJ, Sousa Pereira A, Águas AP, Monteiro E, Grande NR, Castelo Branco NAA. Effects of low frequency noise upon the reaction of pleural milky spots to mycobacterial infection. *Aviat Sp Environ Med* 1999; 70 (3, Suppl): A137-140.
- [9]. Sousa Pereira A, Grande NR, Castelo Branco MSN, Castelo Branco NAA. Morphofunctional study of rat pleural mesothelial cells exposed to low frequency noise. *Aviat Sp Environ Med* 1999; 70 (3, Suppl): A78-85.
- [10]. Castelo Branco NAA, Gomes-Ferreira P, Monteiro E, Costa e Silva A, Reis Ferreira J, Alves-Pereira M. Respiratory epithelia in Wistar rats after 48 hours of continuous exposure to low frequency noise. *Rev Port Pneumol* 2003; IX(6): 474-9. In URL: www.sppneumologia.pt/publicacoes/?imc=50n&edicao=801&publicacao=22&fmo=pa
- [11]. Castelo Branco NAA, Monteiro E, Costa e Silva A, Reis Ferreira J, Alves-Pereira M. Respiratory epithelia in Wistar rats born in low frequency noise plus varying amount of additional exposure. *Rev Port Pneumol* 2003; IX(6): 481-92. In URL: www.sppneumologia.pt/publicacoes/?imc=50n&publicacao=22&edicao=801&fmo=pa
- [12]. Silva MJ, Dias A, Nogueira PJ, Castelo Branco NAA, Boavida MG. Low frequency noise and whole-body vibration cause increased levels of sister chromatid exchange in splenocytes of exposed mice. *Teratogen Carcinogen Mutagen* 2002; 22(3): 195-203.

Conclusions

Appropriate dose responses for ILFN will be impossible to achieve unless the acoustical spectrum is more finely segmented to adequately reflect the dependence of the biological response on the impacting acoustical frequency and amplitude. Within this context, characterizing an acoustical environment merely in terms of a dB-level is entirely unacceptable. By applying “higher-resolution segmentation,” as it were, to the acoustical spectrum, one can begin to compartmentalize frequency bands, and limit their amplitudes. Eventually, accurate and valid ILFN dose responses could be determined.

Acknowledgements

The authors acknowledge the support of all volunteer patients and scientific collaborators who have contributed to VAD research throughout the past 28 years, and without whom, this report would not have been possible.

- [13]. Marciniak W, Rodriguez E, Olsowska K, Botvin I, Araujo A, Pais F, Soares Ribeiro C, Bordalo A et al. Echocardiography in 485 aeronautical workers exposed to different noise environments. *Aviat Sp Environ Med* 1999; 70 (3, Suppl): A46-53.
- [14]. Araujo A, Pais F, Lopo Tuna JMC, Alves-Pereira M, Castelo Branco NAA. Echocardiography in noise-exposed flight crew. *InterNoise*, The Hague, Holland, 2001: 1007-10.
- [15]. Torres R, Tirado G, Roman A, Ramirez R, Colon H, Araujo A, Pais F, Marciniak W, et al. Vibroacoustic disease induced by long-term exposure to sonic booms. *InterNoise*, The Hague, Holland, 2001: 1095-8.
- [16]. Holt BD. The pericardium. In: Furster V, Wayne Alexander R, Alexander F, editors. *Hurst's The Heart*. New York: McGraw-Hill; 2001. p.2061-82.
- [17]. Alves-Pereira M, Castelo Branco MSN, Motylewski J, Pedrosa A Castelo Branco NAA. Airflow-induced infrasound in commercial aircraft. *InterNoise*, The Hague, Holland, 2001: 1011-4.
- [18]. Castelo Branco NAA, Rodriguez Lopez E, Alves-Pereira M, Jones DR. Vibroacoustic disease: some forensic aspects. *Aviat Sp Environ Med* 1999; 70 (3, Suppl): A145-51.
- [19]. Reis Ferreira J, Mendes CP, Alves-Pereira M, Castelo Branco NAA. Respiratory pathology in vibroacoustic disease I – Current findings. *Proc 12th Inter Cong Sound & Vibration*, Lisbon, Portugal, 2005. No. 571 (7 pages).
- [20]. Castelo Branco NAA, Reis Ferreira J, Alves-Pereira M. Respiratory pathology in vibroacoustic disease: 25 years of research. *Rev Port Pneumol* 2007; XIII(1): 129-35. In URL: www.sppneumologia.pt/publicacoes/?imc=50n&publicacao=22&edicao=1893&fmo=pa
- [21]. Alves-Pereira M. Extra-aural noise-induced pathology. A review and commentary. *Aviat Sp Environ Med* 1999; 70 (March, Suppl), A7-21.
- [22]. Alves-Pereira M, Joanaz e Melo J, Motylewski J, Kotlicka E, Castelo Branco NAA. Biomedical research and the low frequency noise contaminant. *Proceedings InterNoise*, Prague, Czech Republic, 2004. No. 644 (7 pages).
- [23]. Alves-Pereira M, Motylewski J, Kotlicka E, Castelo Branco NAA. Low frequency noise legislation. *Proc 12th Inter Cong Sound & Vibration*, Lisbon, Portugal, 2005. No. 582 (8 pages).
- [24]. Alves-Pereira M, Reis Ferreira J, Joanaz de Melo J, Motylewski J, Kotlicka E, Castelo Branco NAA. Noise and the respiratory system. *Rev Port Pneumol* 2003; IX(5), 367-79. In URL: www.sppneumologia.pt/publicacoes/?imc=50n&publicacao=22&edicao=781&fmo=pa
- [25]. Nekhoroshev AS, Glinchikov VV. Effect of infrasound on morphofunctional changes in myocardium exposed to infrasound. *Gig Sanit* 1991; 12: 56-8 (In Russian, Abstract in English).
- [26]. Nekhoroshev AS, Glinchikov VV. Morphological research on the liver structures of experimental animals under the action of infrasound. *Aviakosmo Ekol Med* 1991; 26, 56-9 (In Russian, Abstract in English).
- [27]. Pei Z, Sang H, Li R, Xiao P, He J, Zhuang Z, Zhu M, Chen J, Ma H. Infrasound-induced hemodynamics, ultrastructure and molecular changes in the rat myocardium. *Environ Toxicol* 2007; 22(2): 169-75.
- [28]. Ponomarkov I, Tysik A, Kudryavtseva VI, Barer AS. Biological action of intense wide-band noise on animals. *Problems of Space Biology* 1969; NASATTF-529 7(May): 307-9.