

## Efeitos de material particulado sobre mecanismos imunológicos

### Effects of particulate matter on immunological mechanisms

*Fernanda Bovo<sup>1</sup>, Patricia Wisniewski<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> Docente do Depto. de Farmácia Universidade Estadual do Centro-Oeste - UNICENTRO

<sup>2</sup> Graduanda do curso de Farmácia da Universidade Estadual do Centro-Oeste - UNICENTRO

#### Resumo

A poluição ambiental constitui um dos grandes problemas de saúde pública mundial. Diversos estudos epidemiológicos têm demonstrado associação entre altos níveis de materiais particulados (MP) e aumento de morbidade e mortalidade. *Residual Oil Fly Ash* (ROFA) e materiais provenientes de combustão de biomassa têm sido largamente utilizados em estudos experimentais com o intuito de elucidar o mecanismo de toxicidade induzido pela poluição atmosférica. O presente trabalho tem como objetivo apresentar uma revisão sobre os principais efeitos dos poluentes ambientais, partículas de queima de biomassa, e, especialmente, ROFA, na saúde. ROFA e outros poluentes ambientais podem agir como adjuvantes no sistema imune, promoverem aumento da inflamação alérgica e aumentarem os níveis de IgG e IgM plasmáticos. Além disso, partículas de queima de biomassa e ROFA são capazes de modular o sistema imune através da ativação do sistema complemento pelas vias clássicas e alternativas. Apesar do crescimento de estudos mostrando as composições químicas, tamanhos, e outras características apresentadas pelos diversos poluentes, bem como as possíveis interferências de cada um destes fatores na saúde, o verdadeiro mecanismo fisiopatológico envolvido na exposição a poluentes ambientais continua incerto.

**Palavras-chave:** material particulado, saúde pública, resposta imune.

## Abstract

Environmental pollution is a great problem to public health worldwide. Several epidemiological studies have shown an association between high levels of particulate material (PM) and the increase of morbidity and mortality. Residual Oil Fly Ash (ROFA) and material derived from combustion of biomass have been widely used in experimental studies in order to elucidate the toxicity mechanism induced by air pollution. This review aims to present the main effects of environmental pollutants, particulates from burned biomass and, specially, ROFA, in health. ROFA and other environmental pollutants may act as adjuvants in the immunological system and promoting increase allergic inflammation and in plasmatic levels of IgG and IgM. In addition, particles from burning of biomass and ROFA are able to modulate the immunological system through the activation of complement system by the classical and alternative pathway. Despite the growth of studies showing the chemical compositions, sizes and other characteristics presented by various pollutants, and possible interference of each one of these factors in the health, the true pathophysiological mechanism involved in the exposure to environmental pollutants remains uncertain.

**Keywords:** particulate matter, public health, immune response

## INTRODUÇÃO

A poluição ambiental constitui um dos maiores problemas da humanidade, não somente em decorrência da influência nas mudanças climáticas globais, mas também por sua ação prejudicial à saúde humana <sup>(1)</sup>.

Desde o início do século passado, estudos na literatura médica têm documentado uma significativa associação entre poluição atmosférica decorrente da emissão de combustíveis fósseis e aumento de morbi-mortalidade em humanos nos países desenvolvidos <sup>(2,3)</sup>.

As principais fontes de poluição são produzidas por tráfego de veículos e por grandes empresas, tais como as siderúrgicas, entre outras. A queima de biomassa (incêndios florestais, queima de lenha ou palha de açúcar) mais freqüente em centros rurais, também compõe uma parcela importante dos agentes poluidores, o que mostra que a poluição não se encontra restrita a grandes centros urbanos <sup>(3)</sup>.

Estudos sobre os níveis de poluição, em grandes centros urbanos, mostram concentrações muito elevadas de material particulado atmosférico, com média anual de 200 a 600  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  e pico de concentração de 1000  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  <sup>(4)</sup>. Para um adulto, assumindo um volume total inalado de 20  $\text{m}^3$  em 24 horas, mais de 20000  $\mu\text{g}$  de partículas podem ser inaladas durante um pico de poluição do material particulado <sup>(5)</sup>.

Muitas características influenciam na ação das partículas sobre a saúde. Levando-se em consideração o tamanho, existem inúmeras classificações para os diferentes poluentes ambientais, esses materiais podem ser classificados de acordo com seu diâmetro aerodinâmico: MP 10 bruto (menor que 10  $\mu\text{m}$ ), MP 2,5 fino (menor que 2,5  $\mu\text{m}$ ) e Ultrafinas (UF) ou nanopartículas (menor que 0,1  $\mu\text{m}$ ). O tamanho das partículas inaladas é um fator importante na determinação do efeito que essas irão exercer nos organismos, uma vez que as partículas maiores que 10  $\mu\text{m}$  ficam depositadas nas vias aéreas superiores e são removidas pela atividade ciliar, as menores que 10  $\mu\text{m}$ , especialmente as com diâmetros menores que 2,5  $\mu\text{m}$ , geralmente resultantes da oxidação incompleta de materiais de carbono, têm potencial para serem depositadas nos alvéolos e parecem ser as maiores responsáveis pelos efeitos provocados por esses poluentes <sup>(6)</sup>. É sabido ainda, que exposições crônicas às partículas finas estão altamente associadas com aumentos no índice de doenças crônicas, incluindo câncer pulmonar e problemas cardiovasculares <sup>(7)</sup>.

Outra característica determinante da possível influência dos diferentes poluentes ambientais na saúde humana é a composição química apresentada por estes materiais. Os diversos poluentes emitidos no ar contêm, na maioria das vezes, muitos metais como Vanádio (V), Ferro (Fe), Níquel (Ni), e Zinco (Zn) <sup>(8)</sup>. Para estudos dos efeitos desses componentes na saúde dos indivíduos, diversos MP têm sido utilizados, porém, um dos grandes problemas está em reproduzir as condições do ar inalado em ambientes poluídos e em laboratórios experimentais. Assim, o MP tem sido largamente utilizado para verificar efeitos toxicológicos em animais e humanos, devido à sua rica composição em diversos metais e à baixa presença de compostos orgânicos <sup>(6)</sup>.

Apesar de um grande número de estudos acerca dos efeitos provocados por estes materiais, tanto na saúde quanto na qualidade de vida, o verdadeiro mecanismo das alterações provocadas pela poluição, seja por curtos ou longos períodos de exposição, continua incerto.

Existem ainda poucos dados sobre quais características das partículas seriam as verdadeiras responsáveis pelos efeitos maléficos à saúde, ou seja, qual dos fatores dentre tamanho do material, área de superfície, componentes químicos e biológicos são os mais importantes na patogenia da poluição. Estudos <sup>(9)</sup> mostram que, embora poucos dados estejam disponíveis sobre o assunto, estresse oxidativo, reação inflamatória e efeitos moduladores do sistema imune estejam envolvidos no processo patológico.

Portanto, levando-se em conta os inúmeros estudos epidemiológicos que mostram a associação entre aumento da poluição ambiental e doenças, e ainda o mecanismo incerto desta associação, fica claro a importância de maiores estudos a respeito.

### **ROFA (*Residual Oil Fly Ash*)**

ROFA é o termo utilizado para o MP produzido pela queima de combustíveis fósseis <sup>(6)</sup>. Esse MP apresenta uma composição peculiar, rica em metais e pobre em compostos orgânicos <sup>(10)</sup> e, devido a sua composição, tem sido largamente utilizado experimentalmente em estudos que avaliam a resposta imune na exposição aos poluentes, bem como, na hipótese de serem, os compostos metálicos presentes no ar, os maiores responsáveis pelos efeitos verificados na imunidade dos indivíduos expostos à poluição <sup>(6)</sup>.

Diversos trabalhos demonstraram efeitos de ROFA na saúde. Experimentos com animais <sup>(11)</sup> e humanos <sup>(12)</sup>, demonstraram que ROFA e outros produtos da combustão de diesel podem agir como adjuvantes no sistema imune, além de promoverem o aumento da inflamação alérgica.

A exposição de ratos a ROFA produz uma aguda reação inflamatória pulmonar, evidenciada através do aumento de leucócitos polimorfonucleares no pulmão <sup>(13, 14, 15)</sup>.

Existem algumas suposições a respeito de mecanismo que explicam a associação ROFA/Problemas de saúde. Uma delas propõe que o MP depositado no pulmão age através de mecanismos neuronais para alterar o sistema nervoso central. Nos pulmões, ROFA é capaz de estimular neurônios <sup>(16)</sup>.

Os danos causados por exposições a ROFA em humanos são, entre outros, injúria pulmonar. As manifestações clínicas da exposição a altas concentrações são irritações nos olhos, alterações na voz, tosse, dispnéia, irritação pulmonar, entre outros. Exames clínicos indicam rinite, conjuntivite, chiado no peito. Após a exposição por 24 horas a ROFA, diminuições nas funções pulmonares já podem ser observadas, incluindo diminuição da capacidade pulmonar <sup>(17, 18, 19)</sup>.

## **Biomassa**

O Brasil é o maior produtor de cana-de-açúcar do mundo. Atualmente, 4,5 milhões de hectares do território nacional são utilizados para o plantio de cana, representando 1% das terras cultiváveis ou o espaço equivalente a duas vezes o Estado do Piauí<sup>(20)</sup>.

A queima deliberada ou acidental de vegetação e a fumaça decorrente dessa queima, causam um impacto importante sobre a saúde das populações expostas. Esse impacto inclui aumento da mortalidade, das admissões hospitalares, das visitas à emergência e da utilização de medicamentos, devido a doenças respiratórias e cardiovasculares, além de diminuição da função pulmonar<sup>(21)</sup>.

No Brasil, a utilização de álcool hidratado como combustível de veículos automotores, ou mistura álcool/gasolina, trouxe benefícios para o meio ambiente e para a saúde da população. Porém, esse aumento na utilização do álcool provocou um substancial aumento da área utilizada para cultivo de cana-de-açúcar no Brasil. Nas regiões em que há cultivo e colheita de cana, a qualidade do ar foi prejudicada devido ao aumento na quantidade de cana queimada, o que gera aumento de poluentes atmosféricos<sup>(3)</sup>.

Vários estudos epidemiológicos mostraram associação entre o nível de poluição atmosférica e efeitos na imunidade dos indivíduos. Porém, apesar dos estudos experimentais com o intuito de propor um mecanismo imunológico para tais efeitos, não se pode afirmar ao certo qual ou quais as principais células e eventos imunes são os principais responsáveis por estes danos.

Os efeitos sobre a saúde, decorrentes da exposição por longos períodos à fumaça produzida pela queima de biomassa em ambientes fechados, têm sido associados com infecções respiratórias agudas em crianças, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), pneumoconiose, catarata e cegueira, tuberculose pulmonar e efeitos adversos na gestação. Esses efeitos foram bem documentados em países em desenvolvimento, onde mulheres acompanhadas de seus filhos permanecem várias horas cozinhando em fogões em locais sem abertura para eliminar a fumaça para o exterior. Enquanto nos países desenvolvidos a DPOC está relacionada principalmente ao tabagismo, nas regiões em desenvolvimento, onde o tabagismo no sexo feminino não é freqüente, estudos epidemiológicos transversais e caso controle indicam que a exposição à fumaça proveniente da queima de biomassa é o principal fator de risco para DPOC<sup>(22, 23)</sup>.

A infecção respiratória aguda de vias aéreas inferiores (IRVI) é a mais importante causa de mortalidade em crianças com idade abaixo de cinco anos, provocando aproximadamente dois milhões de mortes anualmente nessa faixa etária. Dezesseis estudos epidemiológicos, realizados nos últimos 25 anos, em países em desenvolvimento, mostraram uma associação entre exposição à poluição proveniente da queima de biomassa em ambientes internos e infecções respiratórias agudas de vias aéreas inferiores de crianças<sup>(24, 25)</sup>.

### **Estudos que colaboram na investigação sobre a ação de poluentes no sistema imune.**

Uma associação clara tem sido demonstrada entre altas concentrações de MP, especialmente partículas com diâmetros menores que 10 µm (MP10), e a exacerbação de doenças respiratórias e cardiovasculares crônicas. Como no caso da exposição

experimental humana por 2 horas a PM, onde foi encontrado um aumento de neutrófilos no lavado brônquico alveolar <sup>(26, 27)</sup>.

Leonardi et al. <sup>(28)</sup>, relataram aumento de linfócitos bem como de IgG total em crianças de 9 a 11 anos, expostas a MP na Bulgária, República Tcheca, Hungria, Polônia, Romênia e Eslováquia. Winkler et al. <sup>(29)</sup> também relataram aumento nos níveis plasmáticos de anticorpos da classe IgG no soro de mulheres que habitavam ambientes poluídos na Alemanha, quando comparadas a mulheres que habitavam áreas não poluídas.

Trabalhos realizados em crianças no Japão <sup>(30)</sup> e adultos <sup>(31)</sup> mostram que indivíduos expostos a poluição atmosférica podem apresentar aumentos nas concentrações séricas de produtos da ativação do complemento.

Winkler et al. <sup>(29)</sup>, na Alemanha, obtiveram valores de percentagem de componentes do sistema complemento acima do normal no soro, comparando populações de mulheres de ambientes poluídos com não poluídos. Trabalhos com MP provenientes de fumaça de cigarro e também com partículas de combustão de diesel, mostraram que esses materiais ativam a via alternativa do complemento <sup>(32, 33)</sup>. Beukelman et al <sup>(34)</sup> demonstraram que a atividade do complemento sofre depressão dose-dependente em camundongos expostos a partículas de poeira doméstica (um tipo de poluente bastante comum) na via clássica porém não na via alternativa do complemento.

Bovo <sup>(35)</sup> demonstrou aumento de níveis séricos de IgG em camundongos expostos a ROFA. Além disso, neste mesmo estudo foi demonstrado que ROFA e materiais particulados provenientes da queima de biomassa são capazes de ativar, *in vitro*, o sistema complemento de camundongos tanto pela via clássica quanto pela alternativa.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

As alterações produzidas em decorrência da atividade antrópica no meio ambiente acabaram por impactar a saúde humana. Não se sabe ao certo, ainda, qual a dimensão dessas mudanças, bem como o quanto elas vão comprometer o futuro ainda não pode ser totalmente mensurado.

Uma das propostas do desenvolvimento humano é a melhora da saúde bem como da qualidade de vida global. Porém, o sistema de avaliação da poluição ambiental, de divulgação de dados a este respeito bem como a proposta de medidas saneadoras em relação ao meio ambiente é ainda bastante limitado.

Assim, as pesquisas a este respeito devem não apenas notificar episódios de exposições esporádicas, nem somente buscar elucidar mecanismos fisiopatológicos, mas sim auxiliarem com propostas de programas com medidas de intervenção com o objetivo de diminuir as exposições e ainda medidas que proporcionem melhoras na qualidade de vida de indivíduos expostos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rocha, FMN. Relação da poluição atmosférica com a citologia nasal em pacientes com rinite alérgica, residentes na cidade de São Paulo, nas diferentes estações do ano. Tese (Doutorado em Otorrinolaringologia) - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2005.
2. Bascom R, Bromberg PA, Costa DA, Devlin R, Dockery DW, Frampton MW, Lambert W, Samet JM, Speizer FE, Utell M. Health effects of outdoor pollution. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*, v.153, p.3-50, 1996.
3. Arbex MA, Cançado JED, Pereira LAA. Queima de Biomassa e efeitos na saúde. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, São Paulo v.30, n.2, p.158-175, mar./abr. 2004.
4. U.N.ENVIRONMENT PROGRAM AND WORLD HEALTH ORGANIZATION. Air pollution in the World's megacities: A report from UN Environment Programme and WHO Environment. New York, NY: United Nations v.36, p. 5-37.
5. Nemmar A, Hoet P, Dinsdale D, Vermeylen J, Hoylaerts MF, Nemery B. Diesel exhaust particles in lung acutely enhance experimental peripheral thrombosis. *Circulation*, v.107, p.1202-1208, mar. 2003.
6. Ghio AJ, Silbajoris R, Carson JL, Samet JM. Biologic effects of oil fly ash. *Environ. Health Perspect*, v.110, p.89-94, fev. 2002.
7. Pope CA, Burnett RT, Thun MJ, Calle EE, Krewski D, Ito K, Thurston GD. Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution. *JAMA*, v.287, p.1132-1141, 2002.
8. Rendall REG, Phillips JI, Renton KA. Death following exposure to fine particulate Nickel from a metal arc process. *Ann. Occup. Hyg.*, v.38, p.921-930, 1994.
9. Amarante APC. Associação entre material particulado atmosférico e hidrocarbonetos policíclicos aromáticos e sintomas respiratórios em pacientes com asma brônquica na cidade de São Paulo. Tese (Doutorado em Clínica Médica) - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2003.
10. Byrne AR, Kosta L. Vanadium in foods and in human body fluids and tissues. *Sci Total Environ.*, v.10, p.17-30, jul. 1978.
11. Miyabara Y, Yanagisawa R, Shimojo N, Takano H, Lim HB, Ichinose T, Sagai M. Murine strain differences in airway inflammation caused by diesel exhaust particles. *Eur. Respir. J.*, v.11, p.291-298, 1998.
12. Fujieda S, Sanchez DD, Saxon A. Combined Nasal Challenge with Diesel Exhaust Particles and Allergen Induces In Vivo IgE Isotype Switching. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, v.19, p.507-512, 1998.
13. Pritchard RJ, Ghio AJ, Lehmann JR, Winsett DW, Tepper JS, Park P, Gilmour MI, Dreher KL, Costa DL. Oxidant generation and lung injury after particulate air pollution

exposure increase with the concentrations of associated metals. *Inhalation Toxicology*, v.8, p.457-477, 1996.

14. Dreher KL, Jaskot RH, Lehmann JR, Richards JH, Andrew JKM, Daniel GJ, Costa L. Soluble transition metals mediate residual oil fly ash induced acute lung injury. *Jornal of Toxicology and Environmental Health*, v.50, p.285-305, fev. 1997.

15. Oliveira RC, Saiiki M, Pires RCN. Antioxidants reduce the acute adverse effects of Residual oil fly ash on the frog palate mucociliary epithelium. *Environmental Research*, v.98, p.349-354, 2005.

16. Veronesi B, Oortgiesen M, Roy J, Carter JD, Simon SA, Gavett. SH. Vanilloid (capsaicin) receptors influence inflammatory sensitivity in response to particulate matter. *Toxicol Appl Pharmacol* v.169, p.66–76, 2000.

17. Lees RE. Changes in lung function after exposure to vanadium compounds in fuel-oil ash. *Br J Ind Med* v.37, p.253–256, 1980.

18. Hauser R, Elreedy S, Hoppin J, Christiani DC. Airway obstruction in boilermakers exposed to fuel-oil ash. A prospective investigation. *Am J Respir Crit Care Med* 152:1478–1484 (1995).

19. Hauser R, Daskalakis C, Christiani DC. A regression approach to the analysis of serial peak flow among fuel oil ash exposed workers. *Am J Respir Crit Care Med* 154, 974–980, 1996.

20. EMBRAPA - Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária. Agroecologia da cana-de-açúcar. Disponível em <<http://www.cana.cnpm.embrapa.br/agroeco.html>>, acessado em 27 de janeiro de 2009.

21. WHO. Health Guidelines for Vegetation Fire Events. Geneva, 1999.

22. Padmavati S, Pathak SN. Chronic cor pulmonale in Delhi: a study of 127 cases. *Circulation*, v.20, p.343-52, 1959.

23. Padmavati S, Joshi, B. Incidence and etiology of chronic cor pulmonale in Delhi: a necropsy study. *Chest*, v.46, p.457-63, 1964.

24. Cerquero MC, Murtagh P, Halc M, Weissenbacher M. Epidemiologic risk factors for children with acute lower respiratory tract infection in Buenos Aires, Argentina: a matched case control study. *Rev. Infect. Dis*, v. 12, 1990.

25. Lopez-Bravo IM, Sepulveda H, Valdes I. Acute respiratory illness in the first 18 months of life. *Pan. Am. J. Public Health*, v.1, p.9-17, 1997.

26. Bell ML, Samet JM, Dominici F. Time-series studies of particulate matter. *Annu Rev Public Health.*, v.25, p.247-280, 2004.

27. Harder SD, Soukup JM, Ohio AJ. Inhalation of PM<sub>2.5</sub> does not modulate host defense or immune parameters in blood or lung of normal human subjects. *Environ Health Perspect*, v.109, p.599-604, 2001.

28. Leonardi GS, Houthuijs D, Steerenbrg, PA. Immune Biomarkers in relation to exposure to particulate matter, a cross-dectional durvey in 17 cities of central Europe. *Inhalation Toxicology*, v.12, p.1-14, 2000.
29. Winkler-Stiller R, Idel H, Leng G. Influence of air pollution on Humoral Immune Response. *J.Clin Epidemiol.*, v.49, n.5, p.527-534, 1996.
30. Shima, M, Adachi M, Tanaka T. Serum complement levels in children in communities with different levels of air pollution in Japan. *Arch. Environ. Health*, v.54, p.264-270, 1999.
31. Hadnagy W, Stiller-Winkler R, Idel H. Immunological alterations in sera of persons living in areas with different air pollution. *Toxicology Letters*, v.88 p.147-153, 1996.
32. Robbins RA, Nelson KJ, Gossman GL. Complement activation by cigarette smoke. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol Physiol.*, v.260, p.254-259, 1991.
33. Kanimitsu H, Nagasawa S, Sagai M. Complement activation by diesel exhaust particles (DEP). *Biol.Pharm.Bull.*, v.21, p.129-132, 1998.
34. Beukelman CJ, Radmaker PM. House dust allergen activates the classical Complement pathway in mouse serum. *Immunology Letters*, v.13, p.159-164, 1986.
35. Bovo F. Avaliação da ação de ROFA e de materiais particulados provenientes da queima de biomassa na resposta imune humoral de camundongos. Dissertação (Mestrado em Patologia Experimental)-Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2007