

## **Poluição intra e extradomiciliar**

### *Indoor and outdoor pollution*

**José L. Rios<sup>1</sup>, José L. Boechat<sup>1</sup>**

#### **Resumo**

**Objetivo:** Abordar alguns aspectos da poluição do ar e sua influência sobre a saúde dos indivíduos, dando maior ênfase aos efeitos sobre o aparelho respiratório.

**Fontes de dados:** Artigos originais, revisões e consensos indexados nos bancos de dados PubMed, Medline e SciELO nos últimos 30 anos, assim como a linha de pesquisa desenvolvida pelos autores no Laboratório Multidisciplinar da Universidade Federal do Rio de Janeiro para a elaboração de suas Teses de Doutorado.

**Síntese dos dados:** Crescentes evidências demonstram que a exposição a certos poluentes aéreos pode aumentar a resposta a alérgenos, fazendo com que indivíduos com doenças respiratórias (asma e/ou rinite) sejam especialmente susceptíveis ao impacto dos poluentes intra ou extradomiciliares.

**Comentários:** O conhecimento dos mecanismos através dos quais a poluição agrava os sintomas da rinite e da asma e sua provável relação com o aumento da prevalência dessas doenças é fundamental na implementação de medidas apropriadas de prevenção.

*Rev. bras. alerg. imunopatol. 2011; 34(2):42-48: Poluição atmosférica, poluição de ambientes internos, asma, rinite.*

#### **Introdução**

Nas últimas décadas, diversos estudos populacionais têm demonstrado que a prevalência e a gravidade das doenças alérgicas, principalmente a rinite e a asma, são influenciadas por fatores genéticos e ambientais<sup>1,2</sup>.

Os fatores ambientais podem estar relacionados com o ambiente externo (poluição ambiental) ou com o interno (poluição intradomiciliar ou no ambiente de trabalho). Nesta série de dois artigos de revisão abordaremos alguns aspectos da poluição do ar e seus efeitos. O presente artigo trata de aspectos gerais sobre qualidade do ar e efeitos adversos à saúde e da poluição atmosférica. O segundo artigo descreverá a poluição em ambientes internos.

#### **Qualidade do ar ambiental**

O desenvolvimento da espécie humana tem alterado as condições atmosféricas. A queima de matéria orgânica (carvão, petróleo e gás natural) para gerar calor e ener-

#### **Abstract**

**Objective:** To discuss some aspects of the air pollution and the influence on the population's health, giving more emphasis on the respiratory tract effects.

**Sources:** Original articles, reviews and consensus indexed in PubMed, MEDLINE and SciELO databases in the last 30 years. In addition, the results of the research that was developed by the authors in the Multidisciplinary Laboratory of the Federal University of Rio de Janeiro for the development of their PhD thesis.

**Results:** Growing evidences show that the air pollutants exposure can increase the reaction to allergens, making individuals with respiratory diseases (asthma and/or rhinitis) more susceptible to the impact of indoor or outdoor pollution.

**Comments:** Knowledge of the mechanisms through them the pollution get worse the symptoms of rhinitis and asthma and the probable relation with the increased prevalence of these diseases is fundamental for appropriate prevent measures implementation.

*Rev. bras. alerg. imunopatol. 2011; 34(2):42-48: Atmospheric pollution, indoor pollution, asthma, rhinitis.*

gia resulta na liberação de gás carbônico (CO<sub>2</sub>) e outros subprodutos na atmosfera resultando em poluição. A concentração atmosférica de CO<sub>2</sub> tem aumentado muito desde a revolução industrial, levando ao chamado efeito estufa. A cada respiração inalamos não somente o oxigênio necessário à manutenção da vida, mas também poeira, fumaça, produtos químicos, micro-organismos e outras partículas e poluentes em suspensão no ar. Na média, um ser humano inala algo em torno de 10m<sup>3</sup> de ar por dia. Devido ao fato das pessoas gastarem muito tempo em ambientes fechados, uma baixa qualidade do ar pode afetar grandemente o indivíduo, e de forma mais ampla a saúde pública e até a economia de uma nação<sup>3</sup>.

A poluição atmosférica pode ser definida como o acúmulo de substâncias na atmosfera, geralmente artificiais, em níveis que a tornam nociva para os homens, animais ou vegetais<sup>4</sup>. Dióxido de enxofre (SO<sub>2</sub>), óxidos de nitrogênio (NO<sub>x</sub>), monóxido de carbono (CO) e determinados compostos orgânicos voláteis (COVs) são os principais gases

1. Doutor em Medicina pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

poluentes resultantes da queima de combustível industrial e de veículos automotores. O ozônio ( $O_3$ ) é um gás poluente secundário que resulta da ação dos raios ultravioleta sobre óxidos de nitrogênio e hidrocarbonetos da descarga de automóveis e indústrias e, por isso, predominante nas grandes cidades ensolaradas<sup>5</sup>. O material particulado é composto por partículas sólidas ou líquidas em suspensão aérea. As principais partículas sólidas poluentes são as de hidrocarbonetos e alguns metais, como o chumbo, resultantes da queima de combustível fóssil, enquanto o ácido sulfúrico representa boa parte das partículas líquidas<sup>5</sup>.

Os poluentes são encontrados tanto no ar do ambiente externo quanto no interno. É interessante destacar que a poluição atmosférica é uma importante fonte de poluentes para o ambiente interno, a tal ponto que a concentração interna de poluentes atmosféricos pode variar de 20 a 80% das concentrações externas<sup>5,6</sup>.

O aumento do interesse sobre o assunto ocorreu após a descoberta de que baixas taxas de troca de ar nestes ambientes ocasionam um aumento considerável na concentração de poluentes químicos e biológicos<sup>7</sup>. Em países tropicais, como no Brasil, a crescente utilização de sistemas de ar condicionado tem chamado a atenção de pesquisadores de diversas áreas e do Ministério da Saúde<sup>8</sup>.

Nos ambientes internos, os poluentes químicos são representados principalmente por gases inorgânicos, COVs e inseticidas. A queima de biomassa também representa uma importante fonte de poluição nesses ambientes: madeira, carvão, gás e outros combustíveis para a cocção, iluminação ou aquecimento dos ambientes, além da queima de tabaco, resultam na produção de gases como o  $NO_2$  e material particulado rico em hidrocarbonetos e compostos orgânicos voláteis. A fumaça de cigarro é a maior fonte de gases e

particulados inaláveis em ambientes internos. As atividades e hábitos pessoais dos ocupantes, como tabagismo, uso de perfumes, cosméticos e desodorantes ambientais contribuem para a degradação do ar de interiores<sup>6</sup>.

Uma classificação didática e atualizada dos poluentes do ar é demonstrada no Quadro 1<sup>9</sup>.

### Qualidade do ar e os efeitos adversos à saúde

Os fatores que determinam a maior penetração de gases e deposição de partículas no aparelho respiratório são a anatomia das vias aéreas, o padrão de fluxo aéreo, o modo de inalação e as propriedades aerodinâmicas das partículas. Doenças pulmonares podem alterar a suscetibilidade aos poluentes, por modificar o padrão respiratório ou a dimensão das vias aéreas. Exercícios físicos aumentam a respiração bucal e a velocidade do fluxo do ar, resultando em maior penetração e deposição de partículas nas porções de menor calibre. Espirros, transporte mucociliar, tosse e fagocitose por macrófagos alveolares são os mecanismos pelos quais as partículas são removidas das vias respiratórias, dependendo do local onde se depositaram<sup>5</sup>.

Os efeitos adversos associados à baixa qualidade do ar respirado incluem um grande número de doenças, desde ocupacionais até cardiovasculares, assim como aumento do risco de câncer em ambientes específicos.

Entre os efeitos adversos mais comuns, estão as doenças agudas do trato respiratório, tais como exacerbações de asma ou interações por doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)<sup>5</sup>, além da piora de sintomas nasais.

Doenças alérgicas, notadamente a asma, são caracterizadas não apenas por uma hiper-reatividade a alérgenos específicos nas vias aéreas, mas também por um aumento da

**Quadro 1** - Classificação dos poluentes do ar\*

<p><b>Poluentes primários e secundários</b></p> <p>I. Primários: poluentes emitidos diretamente na atmosfera. Ex: <math>SO_2</math>, CO, material particulado</p> <p>II. Secundários: poluentes formados na atmosfera como resultado de reações químicas com outros poluentes e gases. Ex: ozônio, óxido de nitrogênio e alguns particulados</p>
<p><b>Poluentes internos (<i>indoor</i>) e externos (<i>outdoor</i>)</b></p> <p>I. Internos</p> <p>a) Fontes: cozimento e combustão, resuspensão de partículas, materiais de construção, sistemas de refrigeração, produtos de consumo, fumo, aquecimento, agentes biológicos</p> <p>b) Produtos: produtos de combustão (ex: fumo e fogão a lenha), CO, <math>CO_2</math>, compostos orgânicos voláteis (ex: aldeídos, álcool, cetonas), agentes microbianos e poeira de origem orgânica</p> <p>II. Externos</p> <p>a) Fontes: industriais, comerciais, urbanas, regionais, agropecuárias</p> <p>b) Produtos: <math>SO_2</math>, ozônio, CO, material particulado, compostos orgânicos voláteis, óxido de nitrogênio</p>
<p><b>Poluentes gasosos e particulados</b></p> <p>I. Gasosos: <math>SO_2</math>, óxido de nitrogênio, ozônio, CO, compostos orgânicos voláteis (ex: dioxinas, benzeno, aldeídos, 1,3-butadieno)</p> <p>II. Particulados: material particulado (<math>PM_{10}</math>, <math>PM_{2,5}</math> e PM ultrafino)</p>

$SO_2$  = dióxido de enxofre; CO = monóxido de carbono;  $CO_2$  = dióxido de carbono.

\* Modificado de: Peden DB<sup>9</sup>.

reatividade inespecífica a um grande número de estímulos. Logo, indivíduos com doenças alérgicas das vias respiratórias (rinite ou asma) são especialmente susceptíveis ao impacto dos poluentes do ar externo ou interno<sup>9</sup>.

### **Poluição atmosférica (extradomiciliar)**

A poluição atmosférica predomina nas áreas industrializadas. Os níveis de poluentes num determinado local são bastante influenciados por condições meteorológicas, das quais as mais importantes são as inversões térmicas e a baixa velocidade dos ventos. Essas variáveis impedem a dispersão vertical e horizontal dos poluentes, respectivamente.

Diversos contaminantes podem ser encontrados tanto no ar atmosférico quanto nos ambientes internos. Exceto pelo monóxido de carbono e o chumbo, que têm propriedades tóxicas particulares, a maior parte dos poluentes já mencionados têm algum tipo de impacto sobre a asma. Alguns poluentes, como o dióxido de enxofre, têm efeito broncoconstritor por natureza. Mas a maioria dos outros agentes, embora de natureza distinta entre si, como gases, metais, moléculas orgânicas e compostos biológicos, exerce efeitos inflamatórios sobre a mucosa respiratória, contribuindo para a exacerbação dos sintomas e piora da asma<sup>10</sup>.

Existem crescentes evidências de que a exposição a certos poluentes aéreos pode aumentar a resposta aos alérgenos<sup>11,12</sup>, e já está claro que os poluentes atmosféricos provocam a exacerbação da asma. Novos estudos, porém, sugerem que a poluição atmosférica possa estar relacionada ao aparecimento de novos casos de asma, contribuindo, assim para o aumento da prevalência de asma e outras doenças alérgicas. O estresse oxidativo é um importante elemento da resposta do organismo aos efeitos nocivos dos poluentes, mas também torna-se o principal mecanismo pelo qual esses agentes intensificam a inflamação da mucosa respiratória. A variabilidade genética da resposta aos efeitos oxidativos pode contribuir para a maior ou menor suscetibilidade dos indivíduos aos poluentes aéreos<sup>13</sup>.

### **Principais poluentes atmosféricos**

Os poluentes atmosféricos podem ser classificados em primários ou secundários, de acordo com a forma como são gerados na natureza; intra ou extradomiciliares, dependendo das fontes e local onde atingem maiores concentrações; e gasosos ou particulados, conforme suas características físicas.

Os principais poluentes gasosos são SO<sub>2</sub>, NO<sub>x</sub>, O<sub>3</sub>, CO e COVs como dioxinas, benzeno, aldeídos, butadieno, hidrocarbonetos poliaromáticos entre outros. Já o material particulado é classificado, de acordo com o tamanho das partículas. O MP inalável, é chamado de PM<sub>10</sub> porque compreende as partículas com diâmetro aeroespacial inferior a 10 µm, que podem penetrar e causar danos nas vias aéreas inferiores e alvéolos quando inaladas. O material particulado inalável pode ser subdividido de acordo com o seu diâmetro aeroespacial em grosseiro (de 2,5 a 10 µm), fino ou PM<sub>2,5</sub> (de 0,1 a 2,5 µm) e ultrafino ou PM<sub>0,1</sub> (menor que 0,1 µm)<sup>5</sup>.

As partículas de descarga de motores a diesel (*Diesel Exhaust Particles* – DEP) são um dos principais componentes do PM<sub>10</sub>, e representam cerca de 40% desse material. A maior parte das DEP constitui-se de partículas ultrafinas (0,05 a 0,1 µm), que alcançam as porções mais profundas das vias respiratórias<sup>14</sup>. O principal efeito das DEP sobre a saúde humana tem sido atribuído à sua capacidade de estimular a inflamação alérgica e alterar os mecanismos envolvidos na regulação de IgE.

### **Efeitos dos poluentes atmosféricos sobre a saúde - Piora dos sintomas respiratórios**

Ao longo dos últimos anos, diversos estudos epidemiológicos têm associado os níveis de poluição atmosférica à piora dos sintomas de asma, ao aumento do uso de medicação sintomática, à maior procura de serviços de emergência e maior quantidade de internações por problemas respiratórios agudos.

O SO<sub>2</sub> tem sido um dos principais poluentes associado às crises respiratórias<sup>15</sup>, assim como os níveis elevados de PM<sub>10</sub> e ozônio<sup>16</sup>. No Brasil, na cidade de São Paulo, Kishi e Saldiva demonstraram uma associação absoluta entre o número de internações pediátricas por causas respiratórias e as concentrações atmosféricas de PM<sub>10</sub>, CO e O<sub>3</sub><sup>17</sup>.

### **Facilitação da exposição alérgica**

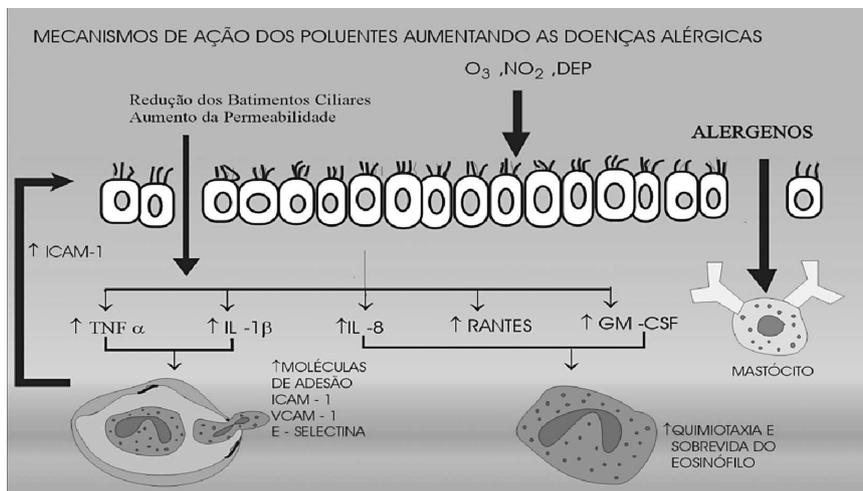
Os poluentes atmosféricos, sob certas circunstâncias, podem conjugar-se aos alérgenos inaláveis e com isso aumentar sua capacidade antigênica. Experiências *in vitro* mostraram que as DEP podem ligar-se ao principal alérgeno do pólen de gramíneas (Lol p 1), aglutinando várias dessas moléculas, formando compostos que funcionam como carreadores que transportam esses antígenos pelas vias respiratórias<sup>18</sup>.

A poluição atmosférica também pode induzir lesão no epitélio respiratório e prejudicar a função mucociliar, facilitando dessa forma a penetração e maior contato de alérgenos inalados com células do sistema imune. A exposição ao NO<sub>2</sub>, ao O<sub>3</sub> e às DEP em concentrações semelhantes às do ar ambiental, pode provocar dano celular e aumento da permeabilidade epitelial brônquica, além de redução da atividade ciliar e liberação de mediadores inflamatórios (Figura 1)<sup>19</sup>.

### **Efeitos sobre a inflamação brônquica**

A ação dos poluentes sobre as vias respiratórias envolve várias células, que interagem umas com as outras resultando em inflamação e hiper-responsividade brônquicas. As células epiteliais desempenham um papel fundamental nesse processo. Sua posição espacial de primeira linha de defesa as coloca em contato com os poluentes, que exercem seus efeitos diretamente sobre elas<sup>19</sup> (Figura 1).

Diversos mecanismos têm sido propostos para explicar os efeitos adversos dos poluentes sobre a saúde, como a estimulação de receptores de capsaicina, efeitos de endotoxina, efeitos pró-coagulantes, inflamação da mucosa, atividade do sistema nervoso autônomo, produção de radicais oxidativos (espécies reativas de oxigênio - ROS). Dentre estes, a geração de ROS tem recebido a maior atenção.



\*A ação dos poluentes sobre o epitélio respiratório provoca a redução dos batimentos ciliares e aumento na permeabilidade da mucosa, propiciando a retenção dos alérgenos e sua penetração, permitindo um contato mais íntimo destes com o sistema imune. A estimulação das células epiteliais pelos poluentes resulta na liberação de diversos mediadores que atraem as células da resposta imune, e intensificam a resposta inflamatória local. Adaptada de Devalia JL et al.<sup>19</sup>.

**Figura 1** - Mecanismos de ação dos poluentes sobre o epitélio respiratório\*

O equilíbrio da oxirredução celular é cuidadosamente mantido por um elaborado sistema de defesa antioxidante, constituído por um conjunto de enzimas, proteínas e compostos de baixo peso molecular. A excessiva produção de ROS ou um enfraquecimento da defesa antioxidante pode levar ao estresse oxidativo.

O estresse oxidativo é considerado o evento chave do processo inflamatório produzido ou intensificado pelos poluentes atmosféricos. Radicais livres de oxigênio são gerados em diversos processos biológicos, inclusive na respiração celular, através das mitocôndrias, nas reações alérgicas e nos processos inflamatórios<sup>13</sup>. ROS são produzidos por macrófagos, neutrófilos e eosinófilos. Entretanto, as espécies reativas de oxigênio, como o superóxido, peróxido de hidrogênio e o radical hidroxila podem ser reativas com proteínas, lipídeos e DNA, resultando em dano celular. O principal mecanismo celular de defesa contra o estresse oxidativo é a produção de proteínas antioxidantes, como a glutatona, cuja função é tamponar os efeitos reativos desses compostos.

O estresse oxidativo é definido como a depleção intracelular de glutatona e um conseqüente acúmulo de glutatona oxidada (dissulfeto de glutatona). Quando a proporção glutatona/dissulfeto de glutatona diminui, uma cascata de eventos é ativada para gerar a resposta celular a esse estresse oxidativo<sup>20</sup>.

A resposta celular ao estresse oxidativo leva à ativação de fatores de sinalização intracelulares, como o fator nuclear κB e a proteinoquinase mitógeno ativada, que induzem a expressão e liberação de citocinas, quimiocinas e outros agentes pró-inflamatórios. A intensificação do estresse oxidativo leva à perturbação da função mitocondrial e resulta em apoptose celular ou necrose<sup>10</sup>.

A exposição direta ao ar ambiental é uma fonte adicional de ROS. A inalação de fumaça de cigarro, por exemplo, au-

menta a exposição a superóxido e peróxido de hidrogênio. Dentre os poluentes atmosféricos, o ozônio é, por sua própria natureza, um espécime reativo de oxigênio, enquanto as DEP e o NO<sub>2</sub> promovem um aumento na geração de radicais oxidativos pelas células epiteliais e inflamatórias da mucosa respiratória<sup>21</sup>.

Estudos com material particulado sugerem que, além das DEP, os íons de metais de transição inalados do ar ambiente possam estar relacionados ao estresse oxidativo celular, ao aumento da inflamação e da responsividade das vias respiratórias e à sensibilização alérgica<sup>22</sup>. Íons de metais e de metais de transição podem estar aderidos à superfície das DEP e outras partículas ultrafinas de hidrocarbonetos, aumentando o seu efeito oxidativo deletério sobre a mucosa brônquica.

### Principais poluentes atmosféricos

#### Dióxido de enxofre (SO<sub>2</sub>)

O enxofre é um contaminante natural dos combustíveis fósseis e é emitido como subproduto da queima de carvão ou derivados de petróleo. Está presente na atmosfera de áreas urbanas como dióxido de enxofre e sulfatos. Sua concentração atmosférica média vai de 0,01 a 0,1 ppm, com picos ocasionais de 1,5 ppm<sup>5</sup>.

A concentração atmosférica de SO<sub>2</sub> tem sido relacionada à maior frequência de crises de asma, assim como ao maior consumo de agentes β<sub>2</sub>-agonistas por asmáticos. Estudos bem controlados de exposição ao SO<sub>2</sub>, em concentrações semelhantes às encontradas na atmosfera, demonstraram sua capacidade de induzir exacerbações de asma. Em asmáticos há redução da função pulmonar após dois minutos, atingindo resposta máxima em cinco a 10 minutos, com recuperação espontânea cerca de 30 minutos após a provocação. Embora possa haver variação de sensibilidade,

na maioria dos asmáticos observa-se broncoespasmo com níveis superiores a 0,5 ppm. Em indivíduos não asmáticos, entretanto, a função pulmonar não se altera<sup>9</sup>. A respiração nasal protege contra os efeitos pulmonares do SO<sub>2</sub>, que por ser um gás altamente solúvel, é adsorvido de forma eficiente pela mucosa das vias aéreas superiores (VAS). Isso pode explicar porque os exercícios, nos quais predomina a respiração bucal, aumentam seu efeito adverso<sup>9</sup>.

### **Dióxido de nitrogênio (NO<sub>2</sub>)**

Os óxidos de nitrogênio são resultantes do processo de combustão, onde a alta temperatura faz o oxigênio reagir com o nitrogênio. As principais fontes de NO<sub>2</sub> são as descargas de automóveis e a queima industrial de derivados de petróleo. NO<sub>2</sub> é também um poluente intradomiciliar, cujas principais fontes são a queima de gás ou querosene por fogões e aquecedores, além da fumaça de cigarro. Sua concentração intradomiciliar muitas vezes atinge níveis bem maiores que no ambiente externo. Devido à sua baixa solubilidade, o NO<sub>2</sub> penetra até a periferia dos pulmões, onde mais de 60% é depositado<sup>5</sup>. Na atmosfera dos centros urbanos são usualmente encontrados em concentrações menores que 1 ppm. Já a fumaça de cigarro contém cerca de 250 ppm de NO<sub>2</sub><sup>4</sup>.

O NO<sub>2</sub> pode induzir uma resposta inflamatória celular atuando sobre as células epiteliais respiratórias. A exposição experimental de voluntários ao NO<sub>2</sub> está associada ao influxo de polimorfonucleares na mucosa respiratória, e a exposição de células epiteliais *in vitro* provocou a indução de citocinas pró-inflamatórias<sup>19</sup>.

A exposição ao NO<sub>2</sub> pode aumentar a resposta alérgica e a reatividade brônquica de asmáticos a antígenos inalados. Estudos com voluntários submetidos a concentrações de 0,4 ppm de NO<sub>2</sub> demonstraram aumento da resposta ao alérgeno inalado, medida por broncoprovocação com o alérgeno, e aumento da proteína catiônica eosinofílica na mucosa nasal<sup>11</sup>.

Estudo em Araraquara (SP) avaliou a função pulmonar de cozinheiros profissionais expostos ao NO<sub>2</sub> em cozinhas de hospitais. Os resultados demonstraram a presença de efeitos adversos significativos sobre a função pulmonar desses profissionais devido à exposição dos mesmos ao NO<sub>2</sub> gerado em fogões a gás<sup>23</sup>. Essas evidências sugerem que a exposição ambiental ao NO<sub>2</sub> esteja associada tanto a alterações agudas quanto crônicas da função respiratória.

### **Ozônio (O<sub>3</sub>)**

Existem evidências de que em vários locais do planeta a concentração de ozônio na troposfera (camada inferior da atmosfera, a partir do nível do mar) aumentou nos últimos 100 anos de dez partes por bilhão (ppb) para 20 a 30 ppb nos dias de hoje. Em alguns episódios críticos as concentrações de O<sub>3</sub> podem exceder 100 ppb. Inúmeros estudos demonstraram haver nítida associação entre níveis aumentados de ozônio no ambiente e exacerbações de asma, traduzidas por hospitalizações, relato de piora de sintomas e uso de medicação de resgate<sup>10</sup>.

Foram demonstradas três tipos de resposta pulmonar à exposição aguda ao O<sub>3</sub>: tosse irritativa e dor subesternal à inspiração, alterações espirométricas e inflamação neutrofílica na submucosa das vias respiratórias. Esta é acompanhada de aumento de mediadores inflamatórios e proteínas no lavado broncoalveolar, tais como a IL-6, IL-8, PGE<sub>2</sub>, LTB<sub>4</sub>, TXB<sub>2</sub>, fibronectina, elastase e o ativador do plasminogênio. As principais alterações na função respiratória são a redução da capacidade vital forçada (CVF), do VEF<sub>1</sub>, e o aumento da reatividade brônquica inespecífica. A inflamação neutrofílica pode ser observada uma hora após a exposição e persiste por até 24 horas<sup>9</sup>. Estudos recentes mostraram que a exposição repetida ao ozônio acarreta também a infiltração de monócitos e macrófagos<sup>24</sup>.

Na ausência de atividade física, níveis inferiores a 0,5 ppm não afetam a função pulmonar, porém, com exercícios e o aumento da frequência respiratória, o ozônio pode reduzir a CVF e o VEF<sub>1</sub> e provocar sintomas em concentrações muito menores que essa. Estudos com inalação de ozônio têm revelado uma resposta dependente da concentração, do tempo de exposição ao O<sub>3</sub> e do nível de exercício, tanto nos indivíduos asmáticos quanto nos não asmáticos<sup>9</sup>.

O ozônio também pode afetar a resposta à provocação com alérgenos. Diversas pesquisas demonstraram o aumento da resposta a antígenos inalados após exposição a distintas concentrações de ozônio. Kehrl et al. demonstraram que a exposição a baixas concentrações de ozônio, 160 ppb (0,16 ppm) por 7,6 horas, reduziu significativamente a PC<sub>20</sub> VEF<sub>1</sub> de *Dermatophagoides farinae*. A concentração de O<sub>3</sub> testada nesse trabalho é similar à que ocorre habitualmente em áreas urbanas<sup>25</sup>.

Suspeita-se que a exposição crônica ao ozônio possa estar associada ao aumento da ocorrência de doenças pulmonares<sup>9</sup>. Uma coorte de 3.535 crianças não asmáticas de 12 escolas, seis em área com elevada poluição por ozônio e seis em área de baixa concentração de O<sub>3</sub>, acompanhadas por cinco anos, detectou que 265 desenvolveram asma nesse período. Dentre os alunos que praticavam esportes ao ar livre o risco relativo para desenvolver asma foi maior nos que estudavam na área com maior concentração de ozônio<sup>26</sup>.

### **Material particulado**

Estudos epidemiológicos associam a exposição ao PM<sub>10</sub> à redução da função pulmonar, aumento dos sintomas de dificuldade respiratória, maior quantidade de consultas de emergência e maior uso de medicação para asma. Quanto menor a partícula, mais profunda a penetração. Porém, não apenas o tamanho ou a concentração de partículas determinam o seu impacto sobre a saúde, podendo ocorrer interferência de outros parâmetros, como a solubilidade e as propriedades físicas, químicas e biológicas das partículas. Essas características sofrem influência das condições atmosféricas, que podem contribuir para o agravamento dos efeitos sobre a saúde<sup>27</sup>. Medições do ar atmosférico da cidade de São Paulo em diferentes condições, revelaram que as tradicionais condições atmosféricas claras (céu limpo) poderiam, paradoxalmente, oferecer maior risco de problemas pulmonares associados a partículas ultrafinas (PUF). Essas condições propiciariam uma

maior concentração de partículas nucleares na atmosfera, que têm maior toxicidade<sup>28</sup>.

Numerosos estudos têm associado o aumento de sintomas respiratórios e de asma com a alta concentração de material particulado. Na Suíça crianças vivendo em locais com altos níveis de PM<sub>10</sub> apresentaram mais tosse crônica e tosse noturna, em comparação com crianças de locais menos expostos<sup>29</sup>. No Brasil, observou-se mais sintomas de asma entre escolares de uma área com alta concentração de PM<sub>10</sub>, do que entre os que estudavam em outra área não poluída<sup>30</sup>.

### **DEP - Partículas de descarga de diesel**

Um dos principais componentes do material particulado inalável em suspensão nos grandes centros urbanos são as DEP, que chegam a constituir cerca de 40% do PM<sub>10</sub> de uma grande cidade. A maior parte das DEP possui diâmetro menor que 1 µm (partículas ultrafinas), o que as faz permanecer longo tempo em suspensão na atmosfera e as torna facilmente inaláveis. Possuem um núcleo de carbono inerte contendo combustível petroquímico não queimado. São compostos por hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (PAH), assim classificados devido à sua constituição química contendo três a cinco anéis de benzeno.

As DEP atuam sobre a produção de citocinas e quimiocinas, assim como na ativação de macrófagos e outras células presentes nas mucosas. Estudos com cultura de células epiteliais brônquicas humanas demonstraram aumento da produção e liberação de mediadores, citocinas e moléculas de adesão, na presença de extratos de DEP<sup>19</sup>.

O principal efeito das DEP sobre a saúde humana tem sido atribuído à sua capacidade de estimular a inflamação alérgica e alterar os mecanismos envolvidos na regulação de IgE. Enquanto a exposição às DEP individualmente pode provocar um aumento da IgE total, a exposição às DEP na presença de um determinado alérgeno provoca um expressivo aumento de IgE alérgeno-específica<sup>31</sup>.

Os mecanismos pelos quais as DEP exercem seus efeitos biológicos ainda estão sob investigação. Estudos atuais focam na capacidade oxidativa das DEP, semelhante à dos radicais oxidativos de oxigênio, já descritas. O contato das DEP com células epiteliais e células do sistema imune, principalmente macrófagos, induziria o estresse oxidativo nessas células, e os consequentes eventos nucleares e danos celulares. Pesquisas recentes demonstraram que as partículas ultrafinas (< 0,1 µm) inaladas podem penetrar nas células epiteliais e nos macrófagos. A microscopia eletrônica demonstrou a presença dessas partículas no interior de estruturas celulares, como as mitocôndrias, e a consequente destruição de suas cristas, provavelmente por mecanismo de oxirredução<sup>32</sup>, e subsequente destruição celular. Esses autores demonstraram ainda que a capacidade oxidativa dessas partículas ultrafinas estava diretamente relacionada ao seu alto conteúdo de PAH, como as DEP.

### **Aumento da prevalência de asma e poluição**

A questão mais polêmica consiste em saber se a poluição atmosférica é capaz de induzir a sensibilização a um antígeno,

de forma a provocar uma resposta alérgica e, dessa forma, contribuir para o aparecimento de alergia, e não somente para a intensificação das reações alérgicas.

No Japão, no fim da Segunda Guerra Mundial, a polinose era considerada inexistente. Hoje sua prevalência, devida ao *Japanese cedar*, um tipo de cedro japonês, supera 10% da população. Esse impressionante aumento coincide com a rápida expansão do número de veículos a diesel naquele país. Foi demonstrado que a incidência de polinose é muito maior entre os residentes ao longo de rodovias de tráfego intenso cercadas de *Japanese cedar*, do que entre os que moram em florestas de *Japanese cedar* onde há menor tráfego de veículos, apesar da contagem de pólenes ser semelhante nas duas áreas, sugerindo que o tráfego de veículos estaria contribuindo para o aumento da sensibilização ao pólen dessa planta<sup>33</sup>.

No Rio de Janeiro, pesquisa que desenvolvemos demonstrou uma associação positiva entre a prevalência de asma e a poluição atmosférica. Foram avaliados 4.040 alunos com 13 e 14 anos de idade de Duque de Caxias e 1.080 de Seropédica, municípios próximos entre si, mas com distintos níveis de poluição do ar. Em Duque de Caxias, onde a concentração atmosférica de PM<sub>10</sub> era inadequada, a prevalência de asma entre os adolescentes foi significativamente maior do que em Seropédica, município com a atmosfera não poluída<sup>30</sup>.

Para tentar responder a essa questão, foi pesquisada a sensibilização primária em humanos a um neoantígeno sintetizado, o KLH. Provocação nasal com essa substância produziu uma resposta humoral de imunoglobulinas A e G. Porém, quando essa provocação nasal foi precedida de exposição às DEP, ocorreu uma resposta IgE específica para o KLH, acompanhada de aumento local de IL-4. Esses achados sugerem que as DEP possam estar envolvidas na promoção da sensibilização alérgica<sup>31</sup>.

Existem crescentes evidências de que a ação das células T regulatórias (Tregs) inibe algumas etapas da sensibilização alérgica e da produção de IgE em resposta à exposição a alérgenos<sup>34</sup>. A concentração de Tregs costuma estar diminuída no lavado broncoalveolar de asmáticos, sugerindo que sua ausência ou supressão possa estar associada à piora do processo inflamatório da asma.

Para investigar se a exposição ao ar poluído poderia interferir na função das células T regulatórias (Tregs) e em consequência amplificar a inflamação brônquica e piorar os sintomas respiratórios, Nadeau et al.<sup>35</sup> compararam crianças de duas cidades da Califórnia, uma industrializada e com alto grau de poluição atmosférica, especialmente por PAH (Fresno), e outra com baixos índices de poluentes (Stanford). Demonstraram que as crianças de Fresno, cidade mais poluída, apresentavam maior percentual de células Tregs com a função suprimida e que havia uma nítida associação entre a função das células Tregs e o VEF<sub>1</sub> das crianças asmáticas de cada cidade: quanto pior a função das Tregs, pior o VEF<sub>1</sub> da criança. E foram além: descobriram que a função das Tregs estava diretamente relacionada com a expressão do fator de transcrição *Forkhead 3* (Foxp3) nessas células, e que a poluição atmosférica agiria bloqueando a expressão do gene que codifica o Foxp3, através da sua metilação. Concluíram

que a exposição à poluição atmosférica (especialmente aos PAH) está associada à maior metilação (bloqueio) do gene CpG Foxp-3, que reduz a expressão de Foxp3 nas Tregs, prejudicando a sua função e piorando a gravidade da asma. Essas alterações epigenéticas se traduziriam, assim, por um desbloqueio da polarização Th2.

### Conclusões

Os estudos aqui apresentados, analisados em conjunto, sugerem que os poluentes atmosféricos, como o ozônio e as DEP, possam estar associados não somente à piora clínica da asma, mas ao aumento da sua prevalência ao longo dos últimos anos, por induzir alterações epigenéticas nas células T envolvidas na inflamação e na resposta à sensibilização a alérgenos.

### Referências

- The European Community Respiratory Health Survey II Steering Committee. The European Community Respiratory Health Survey II. *Eur Respir J* 2002;20:1071-9.
- Boechat JL, Rios JL, Sant'Anna CC, França A. Prevalência e gravidade de sintomas relacionados à asma em escolares no município de Duque de Caxias, Rio de Janeiro. *J Bras Pneumol* 2005;31(2):105-11.
- Stetzenbach LD, Amman H, Johanning E, King G, Shaughnessy RJ. Microorganisms, mold, and indoor air quality. American Society for Microbiology, Office of Public and Scientific Affairs. Washington, 2004 pg 1-16. Disponível em: <http://www.asm.org/ASM/files/ccLibraryFiles/FILENAME/000000001277/Iaq.pdf>
- Lopez M, Salvaggio JE. Climate, Weather, Air Pollution. In: Middleton E, Reed CE, Ellis EE, editores. *Allergy: principles and practice*. 2a. ed. St. Louis: Mosby; 1983. p 1203-14.
- Committee of Environmental and Occupational Health Assembly of The American Thoracic Society. Health Effects of Outdoor Air Pollution. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:3-50.
- Bardana EJJ. Indoor pollution and its impact on respiratory health. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87:33-40.
- Brickus LSR, Aquino Neto FR. A qualidade do ar de interiores e a química. *Química Nova* 1999;22:65-74.
- Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução – RE nº 176, de 24 de outubro de 2000.
- Peden DB. Air Pollution: Indoor and Outdoor. In Middleton's *Allergy Principles & Practice*. 7th Ed. Philadelphia: Mosby 2009. p 495-508.
- Bernstein JA, Alexis N, Barnes C, Bernstein IL, Bernstein JA, Nel A, et al. Health effects of air pollution. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1116-23.
- Rusznak C, Devalia JL, Davies RJ. Airway response of asthmatic subjects to inhaled allergen after exposure to pollutants. *Thorax* 1996;51:1105-8.
- Diaz-Sanchez D, Tsien A, Fleming J, Saxon A. Combined diesel exhaust particulate and ragweed allergen challenge markedly enhances human in vivo nasal ragweed-specific IgE and skews cytokine production to a T helper cell 2-type pattern. *J Immunol* 1997;158:2406-13.
- Bowler RP, Crapo JD. Oxidative stress in allergic respiratory diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:349-56.
- Parnia S, Frew AJ. Is diesel the cause for the increase in allergic disease?. *Ann Allergy* 2001, 87(Suppl 3):18-23.
- Segala C, Fauroux B, Just J, Pascual L, Grimfeld A, Neukirch F. Short-term effect of winter air pollution on respiratory health of asthmatic children in Paris. *Eur Respir J* 1998;11:677-85.
- Pope III CA, Dockery DW, Spengler JD, Raizenne ME. Respiratory health and PM<sub>10</sub> pollution. A daily time series analysis. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:668-74.
- Kishi HS, Saldiva PHN. Associação entre poluição atmosférica e internações pediátricas por causas respiratórias na cidade de São Paulo. *Rev Med São Paulo* 1998;77:2-10.
- Knox RB, Suphioglu C, Taylor P, Watson HC, Peng JL. Major grass pollen allergen Lol p 1 binds to diesel exhaust particles: implications for asthma and air pollution. *Clin Exp Allergy* 1997;27:246-51.
- Devalia JL, Bayram H, Rusznak C, Calderón M, Sapsford RJ, Abdelaziz MA, et al. Mechanisms of pollution-induced airway disease: *in vitro* studies in the upper and lower airways. *Allergy* 1997;52:45-51.
- Li N, Hao M, Phalen RF, Hinds WC, Nel AE. Particulate air pollutants and asthma. A paradigm for the role of oxidative stress in PM-induced adverse health effects. *Clin Immunol* 2003;109:250-65.
- Riedl M, Diaz-Sanchez D. Biology of diesel exhaust effects on respiratory function. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:221-8.
- Gravett SH, Koren HS. The role of Particulate matter in exacerbation of atopic asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2001;124:109-12.
- Arbex MA, Martins LC, Pereira LAA, Negrini F, Cardoso AA, Melchert WR, et al. Indoor NO<sub>2</sub> air pollution and lung function of professional cooks. *Braz J Med Biol Res* 2007;40(4):527-34.
- Arjomandi M, Witten A, Abbritti E, Reintjes K, Schmidlin I, Zhai W, et al. Repeated exposure to ozone increases alveolar macrophage recruitment into asthmatic airways. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:427-32.
- Kehrl HR, Peden DB, Ball B, Folinsbee LJ, Horstman D. Increased specific airway reactivity of persons with mild allergic asthma after 7.6 hours of exposure to 0,16 ppm ozone. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:1198-204.
- McConnell R, Berhane K, Gilliland F, London SJ, Islam T, Gauderman WJ, et al. Asthma in exercising children exposed to ozone: a cohort study. *Lancet* 2002;359:386-91.
- Cheng CS, Campbell M, Li Q, Li G. Differential and combined impacts of extreme temperatures and air pollution on human mortality in southcentral Canada. Part I: historical analysis. *Air Qual Atmos Health* 2009;1:209-22.
- Martins LD, Martins JA, Freitas ED, Mazzoli CR, Gonçalves FL, Ynoue RY, et al. Potential health impact of ultrafine particles under clean and polluted urban atmospheric conditions: a model-based study. *Air Qual Atmos Health* 2010;3:29-39.
- Braun-Fahrlander C, Vuille JC, Sennhauser FH, Neu U, Kunzle T, Grize L, et al. Respiratory health and long-term exposure to air pollutants in Swiss schoolchildren. SCARPOL Team. Swiss Study on Childhood Allergy and Respiratory Symptoms with Respect to Air Pollution, Climate and Pollen. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1042-9.
- Rios JL, Boechat JL, Sant'Anna CC, França AT. Atmospheric pollution and the prevalence of asthma: study among schoolchildren of 2 areas in Rio de Janeiro, Brazil. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;92:629-34.
- Diaz-Sanchez, Garcia MP, Wang M, Jyrala M, Saxon A. Nasal challenge with diesel exhaust particles can induce sensitization to a neoallergen in the human mucosa. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:1183-8.
- Li N, Sioutas C, Cho A, Schmitz D, Misra C, Sempf J, et al. Ultrafine Particulate Pollutants Induce Oxidative Stress and Mitochondrial Damage. *Environ Health Perspect* 2003;111:455-60.
- Ishizaki T, Koizumi K, Ikemori R, Ishiyama Y, Kushibiki E. Studies of prevalence of Japanese cedar pollinosis among residents in a densely cultivated area. *Ann Allergy* 1987;58:265-70.
- Taylor A, Verhagen J, Akdis CA, Akdis M. T regulatory cells and allergy. *Microbes Infect* 2005;7:1049-55.
- Nadeau K, McDonald-Hyman C, Noth E, Pratt B, Hammond SK, Balmes J, et al. Ambient air pollution impairs regulatory T-cell function in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:845-52.

### Correspondência:

José Laerte Boechat  
Rua da Conceição, 188 - sala 1901 A - Centro  
CEP 24020-087 - Niterói, RJ  
Tel.: (21) 2717.9695 - Fax: (21) 2613.5637  
E-mail: jlboechat.alergo@gmail.com