

EFEITO DA EXPOSIÇÃO AO MATERIAL PARTICULADO 2,5 NA NEURODEGENERAÇÃO EM RATOS WISTAR - UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

RONALDO FONTES DE PAULA CASTANHO¹; JÉSSICA MAQUES OBELAR RAMOS²; CAROLINA ROSA GIODA³; ADRIANA GIODA⁴; ANA PAULA DA SILVA FERREIRA⁵; IZABEL CRISTINA CUSTODIO DE SOUZA⁶

¹Universidade Federal de Pelotas – ronaldofontespc@gmail.com

²Universidade Federal do Rio Grande do Sul - jessicaobelar@gmail.com

³Universidade Federal do Rio Grande - carolinagioda@yahoo.com.br

⁴Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro - agioda@hotmail.com

⁵Universidade Federal do Rio Grande do Sul - ana.silvaferreira7@gmail.com

⁶Universidade Federal de Pelotas - belcustodio20@yahoo.com.br

1. INTRODUÇÃO

A evolução do padrão de vida da população global junto ao desenvolvimento tecnológico e as atividades industriais levou a um crescimento exponencial da demanda energética moderna. Nesse cenário, podemos observar que cerca de 83% de toda a energia produzida no mundo advém da queima de combustíveis fósseis (British Petroleum Company, 2021), um processo que libera uma enorme quantidade de poluentes, entre eles o material particulado fino (MP_{2,5}) que possui de 2,5 µm de diâmetro.

A denominação material particulado compreende uma gama de diferentes materiais, sólidos e líquidos, de formas e composição química que variam de acordo com sua origem e fonte, e que se mantêm suspensos na atmosfera devido ao seu pequeno tamanho. Assim, o MP é classificado de acordo com o seu diâmetro aerodinâmico médio, subdividindo-se em partículas grossas (MP₁₀), partículas finas (MP_{2,5}), partículas quasi-ultrafinas (MP_{0,5}) e ultrafinas (MP_{0,1}) (BRITO et al., 2018). Essa contaminação atmosférica, contribui para o desenvolvimento de doenças cardíacas, câncer de pulmão e outras doenças respiratórias, sendo estimado que ela é responsável por 7 milhões de mortes prematuras todos os anos (ONU, 2020).

Além dessas afecções, o MP_{2,5} pode se acumular no tecido neural e causar a formação de radicais livres. Embora o cérebro humano possua a barreira hematocefálica que o protege de substâncias nocivas, o MP_{2,5} causa danos a essa barreira e parece conseguir atravessá-la (FAGUNDES et al, 2015). Ainda, o MP_{2,5} pode chegar às estruturas encefálicas por meio dos nervos cranianos (AHMAD et al, 2017) e uma vez depositado no cérebro, o poluente começaria um quadro pró-inflamatório e aumentaria o estresse oxidativo local, levando a sucessivas transformações nas células neurais (JAYARAJ, 2017). Esse processo pode contribuir para doenças neurodegenerativas como o Mal de Alzheimer e a Doença de Parkinson (PALACIOS, 2014) evidenciando-se, portanto, o efeito negativo da exposição do ser humano ao MP_{2,5} como um problema de saúde pública global.

Em vista disso, o presente estudo buscou encontrar, em estudos experimentais que usassem ratos wistar como modelo experimental, algum consenso quanto a relação entre a exposição ao Material Particulado 2,5 e a incrementação do estresse oxidativo neural, neuroinflamação e neurodegeneração.

2. METODOLOGIA

O estudo foi realizado no formato de revisão sistemática, na qual foi desenvolvido conforme as seguintes etapas: i) as palavras-chaves utilizadas em inglês foram "PM 2.5", "Wistar rats", "brain", "oxidative stress", "neurodegeneration"; ii) as bases de dados utilizadas para a pesquisa foram Pub med, Web of science, spinger link e science direct; iii) o período de busca estabelecido foi de 2017 a 2021; iv) foi verificado o título dos artigos; v) foi realizada a leitura dos resumos de 218 artigos, procedendo a seleção conforme o filtro estabelecido na tabela 1.

Tabela 1. Critérios usados para a seleção dos artigos.

Critérios de inclusão	Trabalhos publicados e disponíveis nas bases científicas buscadas	Trabalhos que utilizem ratos Wistar como sujeito do estudo	Estabeleçam relação entre o estresse oxidativo e neuro degeneração	Trabalhos realizados no período compreendido entre 2017-2021	Analizam o efeito do MP ultrafino (2.5)
Critérios de exclusão	Artigos não disponíveis na totalidade	Artigos não publicados na língua inglesa	Artigos de revisão	Trabalhos fora do período estabelecido	Não utilizam MP ultrafino (2.5)

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após investigação e processamento dos dados seguindo os critérios estabelecidos, apenas 4 artigos foram incluídos nesta revisão: FRYDAS et al. (2020), LJUBIMOVA et al. (2018), LIANG et al. (2018) e AIJIE et al. (2017), o que evidencia que ainda existem poucos estudos publicados que buscam a relação entre o poluente atmosférico MP_{2,5} e sinais de neurodegeneração em ratos Wistar.

Acerca dos métodos de exposição dos ratos a poluição, FRYDAS et al. (2020) e LJUBIMOVA et al. (2018) realizaram a exposição pela via respiratória propriamente dita, na qual observou-se os efeitos pela via do nervo olfatório e corrente sanguínea, enquanto LIANG et al. (2018) e AIJIE et al. (2017) optaram por realizar uma instalação diretamente na língua dos animais, com intuito de estudar os efeitos pela via dos nervos do paladar.

Em geral, a evidência atual sugere que quanto menor a partícula, mais pronunciados são os efeitos na saúde, devido ao fato de serem mais propensas a atingir compartimentos mais profundos do sistema respiratório, transferindo assim vários patógenos e toxinas. Entretanto, FRIDAS et al. (2020) e LJUBIMOVA et al. (2018), surpreendentemente, encontraram biomarcadores de inflamação aumentados mais significativamente nos grupos de MP maiores.

Mais especificamente, o primeiro estudo identificou 23 genes com expressão alterada no sangue dos ratos do grupo exposto ao MP_{2,5}, sendo 7 deles relacionados à síntese de interleucinas. Dentre os genes alterados, o PROK2 apresentou uma regulação negativa que chamou a atenção pois está relacionado com a regulação do ritmo circadiano, neurogênese, percepção da dor, regulação

do humor e reprodução (ZHAO et al, 2018). Além disso, a desregulação da via de sinalização em que o PROK2 está envolvido foi observada em doenças neurodegenerativas, nas quais pode ser um alvo terapêutico promissor (FRYDAS et al, 2020).

Já o segundo estudo observou os genes EGR2, RAC1 e os genes codificadores das citocinas inflamatórias IL-13 e IL16 regulados positivamente no cérebro dos ratos do grupo exposto ao MP_{2,5} e MP₁₀ por um intervalo de tempo de 1 a 3 meses, associado a acumulação tecidual de Ni. Porém não observaram diferença significativa no grupo exposto ao MP menor que 2,5 μm (LJUBIMOVA et al, 2018).

Em consequente, ambos LIANG et al. (2018) e AIJIE et al. (2017) realizaram a instilação de nanopartículas de ZnO e de ZnO mais TiO₂, respectivamente, diretamente na língua dos ratos durante 30 dias. Nos dois estudos foi observado uma concentração maior das partículas nos nervos do paladar e cérebro, em consonância com diversas alterações ultraestruturais nas células neurais desses tecidos vistas após examinação histopatológica e imunohistoquímica.

Por fim, AIJIE et al. (2017) investigaram também o impacto da exposição dos ratos às nanopartículas sobre o estresse oxidativo cerebral e sobre a tarefa do labirinto aquático de Morris (LAM). Nesse sentido, mediram os níveis de SOD, GSH, GSH-Px e GSH / GSSG, que se encontravam significativamente reduzidos após exposição ao ZnO e ao TiO₂, enquanto os níveis de MDA aumentaram significativamente, indicando um desequilíbrio do estresse oxidativo que pode induzir danos cerebrais. Quanto ao LAM os ratos expostos a ambas nanopartículas apresentaram uma latência de escape significativamente mais longa, sugerindo que a capacidade de aprendizagem e memória dos ratos foi atenuada.

4. CONCLUSÕES

Mediante a revisão da literatura encontrada pode-se afirmar que o MP_{2,5} é capaz de contaminar o tecido nervoso de ratos Wistar, seja por via sanguínea ou por via nervosa. Além disso, pode-se observar evidências que o MP_{2,5} está relacionado a um fenótipo pró-inflamatório, um aumento do estresse oxidativo e outros danos teciduais que corroboram para processos neurodegenerativos, principalmente associados à presença de Ni, Zn e Ti.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRITISH PETROLEUM COMPANY. (1981). *BP statistical review of world energy*. 70th edition. **London, British Petroleum Co.** (2021)

Alerta ONU. **Poluição do ar provoca 7 milhões de mortes prematuras todos os anos.** Brasil. 07 set. 2020. Disponível em: <<https://brasil.un.org/pt-br/89801-poluicao-do-ar-provoca-7-milhoes-de-mortes-prematuras-todos-os-anos-alerta-onu>>. Acesso em: 26 jul. 2021.

FAGUNDES, L.S., FLECK, A. S., ZANCHI, A. C., SALDIVA, P. H. N., e RHODEN, C. R. Direct contact with particulate matter increases oxidative stress in different brain structures. **Inhalation Toxicology**. (2015).

AHMAD, E.; FENG, Y.; QI, J.; FAN, W.; Ma, Y.; He, H.; et al. Evidence of nose-to-brain delivery of nanoemulsions: cargoes but not vehicles. **Nanoscale**. 2017;9(3):1174–83.

JAYARAJ, R. L.; RODRIGUEZ, E. A.; WANG, Y. & BLOCK, M. L. Outdoor Ambient Air Pollution and Neurodegenerative Diseases: the Neuroinflammation Hypothesis. **Curr Environ Health Rep** 4, 166–179 (2017).

PALACIOS, N. Air pollution and Parkinson's disease - evidence and future directions. **Rev Environ Health** 32, 303–313 (2017).

BRITO, P. H. F.; ARAÚJO, R. S.; SILVA, G. M. M. Composição química do material particulado atmosférico: uma revisão de literatura. **Holos**. 2018.

FRYDAS, I. S.; KERMENIDOU, M.; TSAVE, O.; et al. Unraveling the blood transcriptome after real-life exposure of Wistar-rats to PM2.5, PM1 and water-soluble metals in the ambient air. **Toxicology Reports**, v. 7, p. 1469–1479, (2020).

LJUBIMOVA, J. Y.; BRAUBACH, O.; PATIL, R.; et al. Coarse particulate matter (PM2.5–10) in Los Angeles Basin air induces expression of inflammation and cancer biomarkers in rat brains. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, (2018).

ZHAO, Y.; WU, J.; WANG, X.; JIA, H.; CHEN, D.N.; LI, J.D. Prokineticins and their G protein-coupled receptors in health and disease, **Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.** 161 (2019).

LIANG, H.; CHEN, A.; LAI, X.; et al. Neuroinflammation is induced by tongue-instilled ZnO nanoparticles via the Ca²⁺-dependent NF-κB and MAPK pathways. **Particle and Fibre Toxicology**, v. 15, n. 1, (2018).

AIJIE, C.; HUIMIN, L.; JIA, L.; et al. Central neurotoxicity induced by the instillation of ZnO and TiO₂ nanoparticles through the taste nerve pathway. **Nanomedicine**, v. 12, n. 20, p. 2453–2470, (2017).