



Evento: XXXIV Seminário de Iniciação Científica

EXPOSIÇÃO MATERNA AO MP_{2,5} DURANTE A LACTAÇÃO AUMENTA MARCADORES INFLAMATÓRIOS SISTÊMICOS NA PROLE DE RATOS WISTAR¹

**João Henrique Eckert², Nadine Leiria Paré³, Artur João Schons⁴, Arthur Fleck
Zamberlan⁵, Shana Segatto Vendruscolo⁶, Vitor Antune de Oliveira⁷, Matias Nunes
Frizzo⁸, Pauline Brendler Goettems Fiorin⁹**

¹ Projeto de pesquisa desenvolvido na Unijui, realizado no Grupo de Pesquisa em Fisiologia (GPeF), com financiamento da FAPERGS.

² Estudante do curso Medicina, bolsista do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - PIBIC/CNPq. joao.eckert@sou.unijui.edu.br

³ Mestranda do Programa de Pós Graduação em Atenção Integral à Saúde - PPGAIS/UNIJUI. nadine.pare@sou.unijui.edu.br

⁴ Estudante do curso Medicina, bolsista do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul - PIBIC/FAPERGS. artur.schons@sou.unijui.edu.br

⁵ Estudante do curso Medicina, bolsista do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica da Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul - PIBIC/UNIJUI. arthur.zamberlan@sou.unijui.edu.br

⁶ Professora do curso de Medicina/UNIJUI. shana.vendruscolo@unijui.edu.br

⁷ Docente do Programa de Pós-Graduação em Atenção integral à Saúde (PPGAIS/UNIJUI). E-mail: vitor.antunes@unijui.edu.br

⁸ Docente do Programa de Pós-Graduação em Atenção integral à Saúde (PPGAIS/UNIJUI). E-mail: matias.frizzo@unijui.edu.br

⁹ Docente do Programa de Pós-Graduação em Atenção integral à Saúde (PPGAIS/UNIJUI). E-mail: pauline.goettems@unijui.edu.br

INTRODUÇÃO

A exposição prolongada à material particulado fino (MP_{2,5}), devido ao rápido crescimento da urbanização e industrialização nas últimas décadas, tem sido associada a riscos aumentados de doenças cardiovasculares, doenças respiratórias e câncer de pulmão (Sangkham et al., 2024; Kim et al., 2016).

Entre os poluentes atmosféricos, o MP_{2,5} causa efeitos sistêmicos, por induzir resposta imune em nível celular e causar grau de citotoxicidade. Em gestantes, as partículas inaladas podem ser translocadas para o feto através da barreira placentária, induzindo estresse oxidativo e inflamação sistêmica (Gouveia et al., 2021).

Além do estresse oxidativo, a exposição crônica ao MP_{2,5} promove um estado de inflamação sistêmica de baixo grau, caracterizado pelo aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias, ativação de células imunes inatas e disfunção endotelial. Esse processo



inflamatório persistente é considerado um dos principais mecanismos biológicos pelos quais a poluição atmosférica contribui para o desenvolvimento e a progressão de doenças (Rajagopalan et al., 2018).

O objetivo deste estudo é analisar se a exposição materna à poluição atmosférica por $MP_{2,5}$ está relacionada com alterações nos marcadores inflamatórios sistêmicos em proles de ratas expostas durante as fases de gestação e amamentação. A pesquisa está alinhada aos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS) 3 – Saúde e Bem-Estar, ao investigar os impactos da poluição atmosférica sobre a saúde.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo experimental realizado no Laboratório de Ensaio Biológicos (LeBio) e Biotério da UNIJUÍ. Foram utilizadas 15 ratas fêmeas Wistar, com 50-60 dias de vida, alojadas sob condições ideais para animais de laboratório (CEUA UNIJUÍ Parecer 021/2021).

Após o acasalamento, as ratas gestantes ($n=15$) foram divididas aleatoriamente em grupos CTRL e POL. Grupo CTRL: Fêmeas gestantes ($n=3$) receberam instilação intranasal de soro fisiológico 0,9%, cinco dias por semana, ao longo de 21 dias; Grupo POL: Fêmeas gestantes ($n=12$) receberam instilação intranasal do ROFA ($250\mu g/50\mu L$), cinco dias por semana, ao longo de 21 dias, período da gestação.

Durante a segunda etapa deste estudo, após o parto, as puérperas e seus respectivos filhotes foram realocados, formando 4 grupos: CTRL (n da prole=32): sem intervenção; POL (n da prole=46), com intervenção na gestação e na amamentação; POL G (n da prole=17), com intervenção na gestação, encerrando a exposição no desmame dos filhotes; POL A (n da prole=22) com intervenção a partir do nascimento dos filhos e início da amamentação.

Encerrada a amamentação (42º dia), também se finalizou a exposição das mães. Seguido por mais 21 dias, período no qual os animais estariam em um momento equivalente ao final da primeira infância do humano (Andreollo et al., 2012; Sengupta, 2013), até o completar 63 dias de estudo no qual os animais foram eutanasiados.

O ROFA (Residual oil fly ash) utilizado no estudo, é um tipo de material particulado fino ($MP_{2,5}$), obtido através de partículas retiradas de um precipitador eletrostático instalado



em uma das chaminés de uma fábrica de aço de São Paulo (SP, Brasil). O poluente foi administrado na concentração de 250µg/50µL, cinco dias por semana, ao longo de 21 ou 42 dias, conforme o grupo intervenção, por meio de instilação intranasal com utilização de micropipeta automática, utilizando-se do reflexo de apneia (Medeiros et al., 2004).

Ao final do período de estudo, os animais foram eutanasiados, sob supervisão de médico veterinário. O sangue total foi coletado e acondicionado em tubos contendo EDTA como anticoagulante. As análises hematológicas foram realizadas em analisador hematológico automatizado Max Cell 500D® (MedMax).

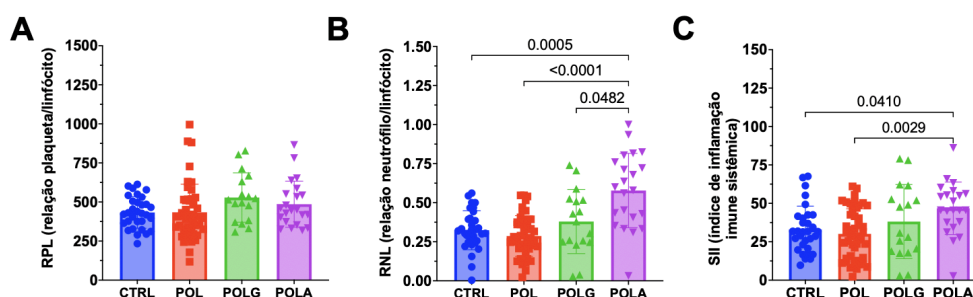
A partir dos resultados do hemograma foram calculados os índices inflamatórios sistêmicos, sendo: Relação Neutrófilo/Linfócito (RNL), obtida pela razão entre o número absoluto de neutrófilos e linfócitos; Relação Plaqueta/Linfócito (RPL), calculada pela razão entre a contagem de plaquetas e linfócitos; e Índice de Inflamação Imune Sistêmica (SII), determinado pela fórmula: $SII = (Plaquetas \times Neutrófilos) / Linfócitos$.

A análise estatística foi realizada por ANOVA de uma via, post-hoc Tukey, no programa estatístico GraphPad Prism 9.0. Para nível de significância estatística será considerado $P < 0,05$.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise dos marcadores inflamatórios derivados do hemograma demonstrou que a RPL não diferiu significativamente (Figura A).

Figura 1. Marcadores inflamatórios na prole de ratas expostas ao ROFA.



Fonte: Os autores. Marcadores inflamatórios na prole de ratas expostas ao ROFA. (A) Relação Plaqueta/Linfócito (RPL) (B) Relação Neutrófilo/Linfócito (RNL). (C) Índice de Inflamação Imune Sistêmica (SII).



Em contrapartida, a RNL foi significativamente maior no grupo POL A em comparação aos grupos CTRL, POL e POL G (Figura B). De forma semelhante, o índice de inflamação imune sistêmica (SII) apresentou valores significativamente superiores no grupo POL A em relação aos grupos CTRL e POL (Figura C), sem diferenças significativas entre os demais grupos.

A exposição materna ao MP_{2,5} durante o período de lactação exerceu maior impacto sobre o perfil inflamatório sistêmico da prole do que a exposição restrita à gestação, indicando maior ativação da resposta inflamatória sistêmica.

A RNL é considerada um marcador sensível da inflamação de baixo grau e reflete o equilíbrio entre mecanismos pró-inflamatórios, representados principalmente pelos neutrófilos, e a resposta imunorregulatória mediada pelos linfócitos (Li et. al, 2024). De forma semelhante, o SII é reconhecido como um indicador mais robusto do estado inflamatório sistêmico, por contemplar simultaneamente a ativação da imunidade inata, da resposta adaptativa e da participação das plaquetas na inflamação (Ye et al., 2023). O aumento desses dois índices reforça a hipótese de que a exposição ao MP_{2,5} durante a lactação promove um estado inflamatório sistêmico mais pronunciado na prole.

Durante a lactação, diversos sistemas fisiológicos, incluindo o sistema imunológico, ainda se encontram em intenso processo de maturação, tornando a prole potencialmente mais vulnerável aos efeitos de contaminantes ambientais (Street et al., 2023).

Além disso, componentes inflamatórios, metabólitos e metais pesados são frequentemente detectados no leite humano devido ao seu potencial de bioacumulação nos tecidos maternos, assim, durante a lactação, esses contaminantes podem ser mobilizados e excretados no leite (Serreau, Terbeche e Rigourd, 2024), dessa forma, a lactação constitui uma importante janela de exposição para o lactente.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados demonstram que a exposição materna ao MP_{2,5} durante a lactação promove alterações nos marcadores inflamatórios sistêmicos da prole, o que indica que a lactação como um período de maior suscetibilidade aos efeitos da poluição atmosférica, quando comparado à gestação.



Palavras-chave: Material particulado fino. Poluição atmosférica. Lactação. Marcadores inflamatórios.

AGRADECIMENTOS

CNPq pela concessão da bolsa de Iniciação Científica. FAPERGS 25/2551-0000921-9 (PBGF).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

GOUVEIA, N. et al. Air pollution and children's health: a review of adverse effects associated with prenatal exposure. *Jornal de Pediatria*, [s. l.], v. 97, p. S59-S64, 2021.

KIM, Ki Hwa; et al. Ambient air pollution and adverse pregnancy outcomes: a systematic review. *Environment International*, v. 92–93, p. 416–432, 2016.

SANGKHAM S, Phairuang W, Sherchan SP, Pansakun N, Munkong N, Sarndhong K. et al. An update on adverse health effects from exposure to PM25 *Environ Adv.* (2024) 18:100603.

RAJAGOPALAN, Sanjay et al. Personal-level protective actions against particulate matter air pollution exposure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, v. 142, n. 23, p. e411-e431, 2020.

LI, Jiahang; WANG, Xueying; JIA, Wenjing; WANG, Kai; WANG, Wenju; DIAO, Weibo; OU, Feiya; MA, Jing; YANG, Yan. Association of the systemic immuno-inflammation index, neutrophil-to-lymphocyte ratio, and platelet-to-lymphocyte ratio with diabetic microvascular complications. *Frontiers in Endocrinology, Lausanne*, v. 15, art. 1367376, 2024.

YE, Chenglin; YUAN, Li; WU, Kailang; SHEN, Bingzheng; ZHU, Chengliang. Association between systemic immune-inflammation index and chronic obstructive pulmonary disease: a population-based study. *BMC Pulmonary Medicine, London*, v. 23, n. 1, art. 295, 2023.

STREET, Maria Elena; SHULHAI, Anastasia; ROTONDO, Jacopo C.; GIANNÌ, Maria Luisa; CAFFARELLI, Carlo. Current knowledge on the effects of environmental contaminants in early life nutrition. *Frontiers in Nutrition, Lausanne*, v. 10, 2023.

ANDREOLLO, Nelson Adami et al. Idade dos ratos versus idade humana: qual é a relação?. *Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)*, [s. l.], v. 25, n. 1, p. 49-51, 2012.

SENGUPTA, Pallav. The laboratory rat: Relating its age with human's. *International Journal of Preventive Medicine*, [s. l.], v. 4, n. 6, p. 624–630, 2013.