

## Tópicos para melhorar o Controlo da Asma. Atopia: Aspectos particulares

### Alergias respiratórias e poluição de exterior

MARIA JOÃO VALENTE

A importância que a poluição, nomeadamente a poluição exterior, tem sobre a asma e particularmente o seu efeito na resposta alérgica tem sido nos últimos anos alvo de múltiplos estudos e investigação (1).

Assim, pretendemos, através da revisão bibliográfica, equacionar estas questões, que tão grande importância assumem nesta patologia. Apesar do avanço considerável no conhecimento quer da patogénese, quer do tratamento das doenças alérgicas respiratórias, assistimos paradoxalmente nos últimos anos a constatação de um aumento da prevalência desta patologia, nomeadamente da asma (2,3,4).

É referido por alguns autores que este facto se deve a uma maior precisão diagnóstica, mas, no entanto, existem trabalhos fidedignos que apontam realmente para uma incidência crescente desta doença: Burney e col. (5) encontraram um aumento da prevalência da asma de aproximadamente 5% por ano nas crianças inglesas em idade escolar, no período compreendido entre 1973 e 1986.

Também Kivity e col. (6) demonstraram o aumento da prevalência de asma nos jovens recrutas israelitas – toda a população jovem, facilmente disponível para observações ulteriores. Encontraram uma prevalência da asma de 6% com um aumento de 22% durante um período de 3 anos.

Na tentativa de explicar este fenómeno, o aumento paradoxal de asmáticos nos últimos anos, têm sido apontados vários factores.

Segundo Bonini (7), a patogénese das doenças alérgicas respiratórias resulta de um balanço entre os factores genéticos e o meio ambiente. A preponderância de um deles poderá condicionar o aparecimento de sintomatologia.

Os factores individuais, em que a hereditariedade tem um papel importante, não estão completamente esclarecidos, continuando em permanente investigação.

O meio ambiente com as suas componentes, de interior (ácaros, fungos, epitélios de animais e fumos quer de tabaco quer de lareiras e fogões) e de exterior (poluição, variações atmosféricas e pólenes), actuando conjuntamente em território genético próprio, poderá ser de extrema importância, explicando assim o aumento da patologia alérgica respiratória (8,9,10).

Assentemos pois no facto que, em determinado terreno, geneticamente predisposto, as agressões ambientais podem condicionar o aparecimento de alergias respiratórias.

Por outro lado, sabemos desde há longa data que existem agudizações por vezes graves nas doenças do aparelho respiratório, sobretudo asma e DPOC, aquando do aumento dos níveis de poluição, sobretudo associadas a determinadas condições atmosféricas (temperatura e humidade), como, por exemplo, aconteceu em Donora 1948 e Londres 1952 (11).

Estes episódios levaram ao interesse na pesquisa e identificação dos eventuais poluentes por eles responsáveis, bem como ao estudo dos mecanismos através dos quais desencadeiam estas exacerbações (12).

O papel da poluição na identificação e manutenção da inflamação alérgica tem sido demonstrado em estudos experimentais, quer nos animais quer no homem.

Por outro lado, estudos funcionais demonstraram o aumento da reactividade brônquica induzida por esta exposição a poluentes, por outro, estudos citológicos de lavado bronco-alveolar, bem como a determinação de marcadores a este nível e no sangue

periférico, clarificaram os mecanismos etiopatogénicos deste fenómeno.

A poluição atmosférica é um problema mundial, embora mais circunscrito a países industrializados e a áreas urbanas densamente povoadas. Resulta da utilização de combustíveis fósseis, incluindo a emissão de fumos dos escapes de veículos e de centrais termoeléctricas e ainda de lareiras e fogões a gás.

A emissão de fumo dos escapes é a maior fonte de dióxido de azoto, monóxido de carbono e partículas em suspensão (13).

Os poluentes atmosféricos podem ser classificados em Primários – que são lançados directamente na atmosfera ( $\text{SO}_2$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CO}$ , partículas em suspensão e compostos orgânicos voláteis) e Secundários – que são formados na própria atmosfera por processos físicos ou químicos (ozono, pequenas partículas < 1  $\mu\text{m}$ ) (14).

Os estudos epidemiológicos e experimentais têm sido efectuados sobretudo com o ozono, dióxido de azoto, dióxido de enxofre e partículas em suspensão.

Relativamente ao ozono, sabemos que existem duas fontes principais na sua formação: na estratosfera forma-se naturalmente como resultado da acção dos raios ultra-violeta sobre as moléculas de  $\text{O}_2$  que, dissociando-se em radicais livres de oxigénio, reagem por sua vez com outras moléculas de oxigénio, dando origem ao ozono. Estes fenómenos constituem uma protecção ao nível da estratosfera contra os efeitos nocivos, sobre os seres vivos, das radiações ultra-violetas.

Por outro lado, na superfície terrestre, o ozono forma-se a partir de processos fotoquímicos, envolvendo os óxidos de azoto e compostos orgânicos voláteis, provenientes dos fumos de escapes dos veículos motorizados e da indústria de metalomecânica (soldadura).

Os óxidos de azoto incluem o óxido nítrico e o dióxido de azoto. Estes gases são geralmente formados a partir do azoto e oxigénio, em processos de combustão a alta temperatura, podendo interagir com outros poluentes como o ozono.

O dióxido de azoto encontra-se em maior concentração nos ambientes de interior, devido ao uso de lareiras, aquecimentos e fogões a gás. O dióxido de enxofre constitui uma parte considerável da poluição ambiente, sendo produzido durante os processos de queima de combustíveis fósseis (13,15).

---

#### POLUENTES ATMOSFÉRICOS

##### Compostos gasosos

$\text{SO}_2$ ,  $\text{CO}$ ,  $\text{NO/NO}_2$ ,  $\text{O}_3$

##### Compostos orgânicos voláteis

Benzeno, tolueno, xileno, cloro metileno

##### Partículas

Suspensão,  $\text{PM}_{10}$ ,  $\text{PM}_{2.5}$

##### Metais

Arsénio, cádmio, cromo

Cobre, chumbo, mercúrio, níquel

---

A importância que a poluição de exterior tem no desencadear de crises em doentes, portadores de patologia obstrutiva das vias aéreas, ou mesmo no eclodir da sintomatologia em indivíduos previamente saudáveis, quicã portadores de carga genética predisponente, tem sido amplamente demonstrado em estudos epidemiológicos, a nível mundial.

De entre estes, o estudo de Ishizaki e col. (16), efectuado no Japão entre 1984 e 1985, demonstrou que a incidência de polinose do cedro japonês era superior (13,2%) entre a população residente nas áreas de floresta próximo de auto-estradas, com intenso tráfego automóvel, comparativamente aos habitantes de zonas montanhosas (5,1%), menos poluídas, embora a concentração de pólenes fosse idêntica nos dois locais.

Por outro lado, Schwartz e col. (17) em 1989 demonstraram haver uma associação entre o aumento da concentração de partículas respiráveis com diâmetro aerodinâmico de  $10\mu$  ou menos ( $\text{PM}_{10}$ ) e a afluência de doentes com exacerbações de asma aos serviços de urgência, na região de Seattle. O nível médio de  $\text{PM}_{10}$  nos quatro dias anteriores revelou-se como sendo o melhor indicador para a previsão das agudizações de asma.

Por fim e na mesma linha de pensamento há a referir o estudo de Josep Antó e col. (18) que estabelece uma relação directa entre múltiplas agudizações de asma, ocorridas em Barcelona, entre 1981-1987, e as descargas de farinha de soja efectuadas no porto daquela cidade que, em determinadas condições atmosféricas ( direcção dos ventos e elevada pressão atmosférica), favorecem o movimento das partículas da zona portuária para as áreas residenciais.

A obrigatoriedade de utilização de filtros apropriados nos silos de soja, a partir de 1987, aboliu os referidos surtos epidémicos.

Apesar da clara evidência do que foi exposto, não podemos deixar de referir que os resultados de outros investigadores lançam algumas dúvidas sobre estes dados.

Erika Von Mutius e col. após a reunificação da Alemanha (19), estudaram a prevalência de asma, atopia e hiperreactividade brônquica, em duas populações com características étnicas semelhantes, mas que viveram em condições diferentes durante uma geração.

Crianças em idade escolar, em Munique, cidade ocidentalizada, com menores níveis de poluição, apresentavam percentagem de asma e atopia superiores (9,3%) às de Leipzig e Halle na Alemanha oriental (7,3%), onde a poluição industrial era nitidamente superior. Aqui havia um predomínio de infecções respiratórias e bronquite (33,7%), que em Munique eram percentualmente inferiores (15,9%).

Poder-se-ia atribuir esta discrepância ao facto das casas em Munique serem sobreaquecidas, menos arejadas, constituindo um habitat ideal para ácaros e fungos, condicionando uma maior sensibilização aos mesmos?

Ou seriam as diferenças dos tipos de poluentes, em Leipzig – industriais  $SO_2$  e partículas em suspensão e em Munique  $NO_2$ ,  $NO$  – veículos motorizados – os responsáveis por ela?

Considerando como certa esta última hipótese, concluir-se-ia que a exposição a dióxido de azoto, mais do que dióxido de enxofre, estaria relacionado com maior prevalência de doenças alérgicas – facto que é corroborado com os últimos estudos efectuados

com as Partículas Finas de Escape Diesel (DEP), como adiante realçaremos.

Nos estudos de Devereaux e col. (20) publicados em 1996, foi observada a prevalência de asma e hiperreactividade brônquica em duas populações com características antropométricas semelhantes, residentes em dois distritos do Reino Unido com ambientes contrastantes – urbano e rural – em que as características geográficas, meteorológicas, de poluição e de aeroalergenos eram muito diferentes.

Ao contrário do esperado não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas no que respeita à prevalência de asma e hiperreactividade brônquica.

Como possível explicação para estes achados, foi sugerido que nas zonas rurais, o contacto mais íntimo com os animais domésticos, bem como os níveis de poluição de interior provenientes de aquecedores a gás e carvão ( $NO_2$ ), poderiam compensar os efeitos de poluição de exterior nas zonas urbanas ( $SO_2$ ).

Mais uma vez se aponta a importância que o dióxido de azoto pode ter na prevalência de doenças alérgicas.

Abordaremos, agora mais especificamente, a importância que a poluição tem no desencadear da resposta alérgica.

Em todos os estudos efectuados em animais por Molfino e col. (21), nos quais foram utilizadas altas doses de poluentes, nunca passíveis de experimentação no homem, verificou-se que havia um incremento na absorção de alérgenos a nível da mucosa brônquica com uma maior sensibilização e resposta aos mesmos.

Por outro lado, no sentido de demonstrar os efeitos da inalação de ozono e dióxido de azoto em asmáticos, Koenig e col. (22) submeteram dois grupos de adultos jovens não fumadores (10 asmáticos e 10 controlos saudáveis) à exposição de ar, ozono e dióxido de azoto, nas concentrações máximas admissíveis nos centros urbanos (0,12 ppm), em dias separados e em repouso.

Aos trinta e sessenta segundos foram avaliados vários parâmetros de função respiratória (P.F.,

VEMS, CRF, VGIT e Raw), não se constatando diferenças estatisticamente significativas nos dois grupos.

Ainda estudos de Molfino e col. (23) desta vez no homem, demonstraram a importância do ozono na reactividade brônquica aos alergenais inalados em doentes asmáticos.

Baixas concentrações de ozono, semelhantes às encontradas nos centros urbanos, podem aumentar a reactividade brônquica aos alergenais em atópicos sem alterar a função pulmonar basal.

Nas provas de provocação brônquica, partindo do VEMS basal, a dose média de alergenais para que o doente reaga, era inferior em 50%, se previamente fosse submetido à inalação de ar e ozono, comparativamente com os que inalavam somente ar.

Demonstra-se assim que os níveis de ozono, detectados nos centros urbanos, podem ser responsáveis pela hiperreactividade brônquica aos alergenais, em indivíduos atópicos.

Estes dados funcionais foram corroborados por estudos laboratoriais, a partir de líquidos de lavagem bronco-alveolar efectuados por Koren e Col. (24).

Os LBA em saudáveis não fumadores após exposição a altas doses de ozono, mostraram um aumento significativo de neutrófilos, de albumina e IgG, compatível com um processo inflamatório subjacente, concluindo que o ozono provoca inflamação a nível das vias aéreas inferiores, com facilitação da passagem de alergenais e daí o aumento da reactividade encontrada por Molfino.

Parece, portanto, concensual que o aumento da poluição atmosférica tem um papel importante na resposta alérgica, condicionando o aumento da incidência, prevalência e severidade das doenças alérgicas das vias aéreas.

Este facto levou ao aprofundar dos vários componentes de poluição de exterior, tendo os vários autores, após estudos epidemiológicos e experimentais fidedignos, concluindo que uma das partículas impor-

tantes na reacção alérgica são as partículas finas provenientes dos escapes Diesel (DEP).

Após exposição às DEP, a resposta brônquica é similar à obtida por Koenig aquando de exposição a ar, ozono e dióxido de azoto, isto é, não existe uma acção deletéria directa na função pulmonar, mas constata-se como nos trabalhos de Koren uma resposta neutrofilica marcada, quer nas vias aéreas, quer no sangue periférico, testemunho de um processo inflamatório. De todos os trabalhos com este tipo de componentes da poluição – as DEP –, salientam-se os de Takenaka e col. (25).

Estes autores demonstraram o aumento de IgE humana, em consequência da exposição a hidrocarbonetos poliaromáticos (PAH) provenientes das partículas de escape de motores diesel (DEP) por estimulação directa de células B purificadas.

Esta estimulação dos linfócitos B pela IL<sub>4</sub> e anticorpo monoclonal CD<sub>40</sub> conduz a um aumento marcado da IgE.

A ausência dessa estimulação conduz a uma inibição quando em presença de PAH-DEP.

De uma forma geral, os resultados de Takenaka e col. demonstraram que a exposição aos PAH-DEP aumentava a resposta alérgica.

Assim, podemos concluir que a relação entre o aumento da patologia alérgica respiratória, nomeadamente a asma, e a industrialização tem como um dos factores importantes, o contacto destas partículas (PAH-DEP) com indivíduos atópicos das IgE.

Na Europa a maior parte das partículas finas são os fumos de escape diesel. Nos EUA os motores industriais e a maquinaria agrícola são os grandes incriminados.

No entanto, no mundo inteiro o fumo do tabaco é um enorme produtor de hidrocarbonetos poliaromáticos, sendo ele próprio responsável pelo aumento dos níveis de IgE, quer nos fumadores activos, quer passivos. Uma chamada de atenção particular mais uma vez para os filhos de fumadores, que devem ser preservados desta agressão.

## BIBLIOGRAFIA

1. SEMEDO ML. O impacto da poluição *outdoor* nas doenças alérgicas respiratórias. Trabalho de Mestrado em Patologia Respiratória da Universidade Nova de Lisboa. 1996, Março.
2. BLUMENTHAL M, BLUMENTHAL MARTHA, BOUSQUET J, BURNEY P. Evidence for an increase in a topic disease and possible causes. *Clinical and Exp. Allergy* 1993; 23: 484-492.
3. BANNER A. The increase in asthma prevalence (Editorial). *Chest* 1995; 108: 301-302.
4. WOOLCOCK AJ, PEAT JK, TREVILLION LM. Changing prevalence of allergies worldwide. *Progress in Allergy and Clinical Immunology*. S.G.O. Johansson. Hogrefe & Huber Publishers. 1995; 167-171.
5. BURNEY PGI, CHINN S, RONA RJ. Has the prevalence of asthma increased in children? Evidence from the national study of health and growth 1973-86. *Br. Med. J.* 1990; 300: 1306-1310.
6. KIVITY S, SHICHAT Z, BRESSLER R. The characteristics of bronchial asthma among a young adult population. *Chest* 1995; 108: 24-27.
7. BONINI S, MAGRINI L, ROTIROTI G, RONCHETTI MP, ONORATI P. Genetic and environmental factors in the changing incidence of allergy. *Allergy* 1994; 49: 6-14.
8. ARSHAD SH, STEVENS M, HIDE DW. The effect of genetic and environmental factors on the prevalence of allergic disorders at the age of two years. *Clinical and Exp. Allergy* 1993; 23: 504-511.
9. NEWMAN-TAYLOR A. Environmental determinants of asthma. *The Lancet* 1995; 345: 296-299.
10. NILSSON L. The role of air pollutants. *Pediatr Allergy Immunol.* 1994; (supl.1): 52-56.
11. PAOLETTI P, COSTABEL U. Respiratory effects of air pollution: the importance of a multidisciplinary approach to conduct research. *Eur. Resp. J.* 1995; 8: 883-884.
12. JONATHAN M, SAMET. Learning about air pollution and asthma (Editorial). *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149: 1398-1399.
13. COMMITTEE OF THE ENVIRONMENTAL AND OCCUPATIONAL HEALTH ASSEMBLY OF THE AMERICAN THORACIC SOCIETY. Health effects of outdoor air pollution. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 1996; 153: 3-50.
14. BEHRENDT H, FRIEDRICHS KH, KRAMER U. The role of indoor and outdoor air pollution in allergic diseases. *Progress in Allergy and Clinical Immunology*, S.G.O. Johansson. Hogrefe & Huber Publishers. 1995; 83-89.
15. SANDSTROM T. Respiratory effects of air pollutants: experimental studies in humans. *Eur. Resp. J.* 1995; 8: 976-995.
16. ISHIZAKI T, KOIZUMI K, IKEMORI K, ISHIYAMA Y, KUSHIBIKI E. Studies of prevalence of japanese cedar pollinosis among residents in a densely cultivated area. *Ann. Allergy* 1987; 58: 265-270.
17. SCHWARTZ J, SLATER D, LARSON TV, PIERSON WE, KOENIG JQ. Particulate air pollution and emergency room visits for asthma in Seattle. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 147: 826-831.
18. ANTO JM, SUNYER J, RODRIGUEZ-ROISIN R, SUAREZ-CERVERA M, VAZQUEZ L. Community outbreaks of asthma associated with inhalation of soybean dust. *N. Engl. J. Med.* 1989; 320: 1097-1102.
19. VON MUTIUS E, MARTINEZ FD, FRITZSCH C, NICOLA F, ROELL G, THEIMANN H. Prevalence of asthma and atopy in two areas of west and east Germany. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 1994; 149: 358-364.
20. DEVEREUX G, AYATOLLAHI T, WARD R, BROMLY C, BOURKE SJ, STETON SC, HENDRICK DJ. Asthma, airways responsiveness and air pollution in two contrasting districts of Northern England. *Thorax* 1996; 51: 169-174.
21. MOLFINO NA, SLUTSKY AS, ZAMEL N. The effects of air pollution on allergic bronchial responsiveness. *Clinical and Exp. Allergy* 1992; 22: 667-672.
22. KOENIG JQ, COVERT DS, MORGAN MS, HORIKE M, HORIKE N, MARSHALL S, PIERSON W. Acute effects of 0,12 ppm ozone or 0,12 ppm nitrogen dioxide on pulmonary function in healthy and asthmatic adolescents. *Am. Rev. Resp. Dis.* 1985; 132: 648-665.
23. MOLFINO MA, WRIGHT SC, KETZ I. Effects of low concentration of ozone on inhaled allergen responses in asthmatic subjects. *The Lancet* 1991; 338: 199-203.
24. KOREN HS, DEVLIN RB, GRAHAM DE, MANN R. Ozone - induced inflammation in the lower airways of human subjects. *Am. Rev. Resp. Dis.* 1989; 139: 407-415.
25. HIROSHI TAKENAKA, KE ZHANG, DAVID DIAZ-SANCHEZ, ALBERT TSIEN, ANDREW SAXON. Enhanced human IgE production. Results from exposure to the aromatic hydrocarbons from diesel exhaust: direct effects on B-cell IgE production. *J.A.C.I.*, 1995; 95: 103-115.