

NOTAS SOBRE A IMPORTÂNCIA DA BIOPERSISTÊNCIA DAS PARTÍCULAS INALADAS

Jacques Dunnigan

O DVD anexo ilustra o clareamento das fibras de crisotilo do tecido pulmonar após a inalação, segundo o protocolo experimental descrito na atual publicação de Bernstein et al. (*Inhalation Toxicology*, 15: 1247-1274, 2003).

ANTECEDENTES

O risco sanitário inerente ao uso de materiais fibrosos industriais, particularmente, o asbesto e as fibras minerais sintéticas (FMS), é uma preocupação constante dos cientistas, trabalhadores e autoridades de saúde. Durante as quatro últimas décadas, o asbesto tem chamado a atenção de maneira especial e, atualmente, sabe-se muito sobre as relações entre a exposição e os efeitos, fundamentalmente no que diz respeito às diferenças de patogenicidade dos diversos tipos de fibras comerciais de asbesto. Os estudos epidemiológicos feitos ao longo de décadas com trabalhadores de asbesto expostos a diversos tipos de fibras, bem como a intensidades e durações variáveis de exposição resultaram em um consenso geral sobre as medidas regulamentares apropriadas para proteger a saúde dos trabalhadores e da população em geral.

Entre os posicionamentos mais recentes em relação ao uso do asbesto está o do “Grupo de expertos” convocado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em Oxford em 1989, que recomendou, baseando-se exclusivamente na saúde, um limite de exposição no trabalho de 1 fibra/ml para o crisotilo e antecipou a proibição de duas variedades anfibólicas comerciais do asbesto: a crocidolita e a amosita.

O avanço dos estudos sobre o asbesto e outras fibras, alcançado nos últimos 15 anos, confirmou que determinadas dimensões (comprimento e diâmetro das fibras) são requisitos prévios para a potência biológica, já que estes dois parâmetros relacionam-se com a respirabilidade. Porém, ultimamente, surgiu nova evidência com o uso de técnicas mais modernas de pesquisa, nas análises de minerais especificamente realizadas nos tecidos pulmonares, conhecidas também como estudos sobre a “carga pulmonar”. Conseqüentemente, agora se reconhece universalmente um parâmetro adicional de materiais fibrosos de vital importância para o potencial patogênico das partículas absorvidas: a durabilidade.

EXPLICAÇÃO SOBRE A BIOPERSISTÊNCIA.

A “durabilidade” é esta característica muito variável que existe entre diversas partículas respiráveis, e que está relacionada, provavelmente, com a composição química e a estrutura cristalina. A durabilidade determinará o alcance de um fenômeno biológico-chave: a “biopersistência”, isto é, a duração que as partículas inaladas permanecem no pulmão e afetam de maneira negativa os tecidos ao redor antes de serem eventualmente expelidas. Têm-se realizado estudos sobre biopersistência em numerosas partículas respiráveis e, atualmente, é evidente que existem diferenças muito grandes entre as diversas partículas

respiráveis que são usadas na indústria. De fato, parece existir uma série contínua de valores para a biopersistência de partículas minerais, desde a persistência muito curta (baixa durabilidade) até a persistência praticamente indefinida (durabilidade muito elevada). A importância patológica deste fenômeno foi admitida em 1986 (1) pelos cientistas britânicos J.C. Wagner e F.D. Pooley nos seguintes termos:

“... a importância da retenção seletiva de fibras foi tratada em um estudo recente. Estamos convencidos que essas doenças relacionadas à exposição das fibras minerais devem-se às fibras que permanecem nos pulmões”.

Posteriormente, em 1994, houve uma conclusão semelhante em um estudo sueco sobre modelos de retenção de minerais no tecido pulmonar dos trabalhadores de asbesto-cimento, onde foi demonstrado que o asbesto crisotílico sai relativamente rápido dos pulmões humanos, enquanto que os anfíbolios, a tremolita e a crocitolita saem muito mais lentamente. Neste estudo, as concentrações de anfíbolios nos trabalhadores que morreram de mesotelioma, câncer pulmonar ou fibrose pulmonar, geralmente, eram mais elevadas do que nos trabalhadores que morreram por outras causas. Para o crisotilo não se descobriu nenhum modelo deste tipo. O grupo sueco mencionou que seus resultados coincidiam com resultados anteriores de um estudo britânico (2) no que diz respeito à correlação entre o conteúdo fibroso pulmonar e as doenças nos trabalhadores das fábricas que utilizam asbesto no Leste de Londres. Os autores do estudo sueco concluíram:

“Os resultados baseiam-se na hipótese de que os efeitos nocivos associam-se, de preferência, às fibras que permanecem nos pulmões (os anfíbolios) do que às que são expelidas (sobretudo o crisotilo)” (3)

Em 2002, o Instituto de Medicina de Trabalho de Edimburgo publicou os resultados de um estudo sobre o potencial tumorigênico das fibras celulósicas, demonstrando que “uma alta dose de fibras celulósicas pode produzir tumores quando é injetada na cavidade abdominal de ratas”. Os autores salientam que “muitas fibras orgânicas são duráveis e possuem, conseqüentemente, o potencial para resistir dentro do pulmão e desencadear doenças” (4)

Em 1992, organizou-se em Lyon um simpósio sobre a biopersistência das fibras sintéticas respiráveis e minerais, com o patrocínio da Agência Internacional de Pesquisa Oncológica (IARC). Para as fibras de asbesto, confirmou-se em repetidas ocasiões que o crisotilo possui baixa durabilidade (ou biopersistência curta), se comparado às fibras de asbesto anfíbolico, por exemplo, a crocitolita e a amosita, que possuem uma biopersistência excessivamente longa (elevada durabilidade). Além disso, os dados apresentados no simpósio indicaram que diversos tipos de fibras vítreas também possuem características diferentes de solubilidade e de biopersistência, que podem variar segundo o processo de fabricação e composição química correspondentes. Deste modo, as fibras de vidro com alto conteúdo de alumínio (Al) eram mais duráveis que as que possuem um conteúdo mais baixo de alumínio. O mesmo tipo de observação foi feito com fibras cerâmicas refratárias, isto é, um elevado conteúdo de alumina tem uma influência negativa na biosolubilidade, enquanto que nas elevadas concentrações de óxidos alcalinos têm o efeito oposto. Um estudo importante dos cientistas alemães do Instituto de Fraunhofer de Hannover comparou uma série completa de fibras minerais sintéticas (das vítreas às de cerâmica refratária) e de fibras naturais para determinar a durabilidade *in vivo*. O valor T ½ (50% em termos de tempo) para a eliminação de fibras do pulmão abrangeu um período de 10 a 500 dias. Outro estudo dos EUA também indicou que as fibras cerâmicas refratárias inaladas

não demonstraram nenhuma alteração química dois anos após o fim da exposição, enquanto que as fibras de vidro demonstraram que alguns componentes tinham lixiviado. Outro estudo do Instituto de Medicina de Trabalho de Edimburgo demonstrou que, em experiências com ratazanas, as fibras de vidro e de crisotilo eram expelidas a uma taxa semelhante, mas não a crocitolita. A conclusão geral deste simpósio internacional é que as fibras cerâmicas refratárias não são expelidas rapidamente do pulmão e algumas fibras minerais sintéticas são expelidas mais lentamente que outras, o que era similar aos tipos de fibras de asbesto, onde se admite que o clareamento dos anfibólios possui um valor T ½ equivalente a décadas, e as de asbesto crisotílico em semanas ou alguns meses.

Os esforços internacionais atuais que visam desenvolver uma metodologia padronizada para a durabilidade e a avaliação da biopersistência de todas as fibras industriais são certamente oportunos, pois este parâmetro parece ser agora um elemento importante para a avaliação do risco de câncer e eventualmente para determinar as pautas para os padrões de trabalho. De fato, o "Programa de monografias da Agência Internacional de Pesquisa Oncológica" de 2001 para reavaliar os riscos carcinogênicos das fibras sintéticas vítreas em suspensão reforça o conceito de que "o elevado nível de biopersistência de materiais fibrosos inalados correlaciona-se com uma elevada carcinogenicidade." O grupo de trabalho encarregado das monografias concluiu que somente os materiais mais biopersistentes estão classificados pela Agência Internacional de Pesquisa Oncológica como possíveis agentes carcinogênicos humanos.

AVANÇOS RECENTES RELACIONADOS À BIOPERSISTÊNCIA

Ao avaliar a toxicidade relacionada às fibras, a Comunidade Européia (CE) reforçou a importância da biopersistência a fim de estabelecer a diretiva 97/69/EC sobre as fibras. Ao mesmo tempo, para consolidar esta diretiva, realizou-se uma extensa análise na qual foram descobertas ligações importantes entre a biopersistência das fibras de mais de 20 microns de comprimento e a inalação crônica e a toxicidade intraperitoneal (5, 6). Atualmente é aceito de modo geral que o procedimento mais avançado para avaliar a biopersistência das fibras é a exposição por inalação e a contagem das fibras maiores de 20 microns de comprimento que permanecem no pulmão depois de lapsos determinados posteriores ao fim da exposição.

BIOPERSISTÊNCIA DO CRISOTILO: RESULTADOS MAIS RECENTES

Recentemente, o protocolo que acabamos de mencionar (5) foi utilizado para testar o crisotilo canadense sem anfibólios. Para esboçar o estudo foram utilizadas as recomendações específicas do protocolo da Comissão da Comunidade Européia para a biopersistência das fibras minerais sintéticas inaladas (7).

Três laboratórios participaram na realização dos procedimentos experimentais: o RCC (Itingen, Suíça) esteve encarregado do procedimento para a inalação; o GSA (Neuss, Alemanha) fez as contagens das fibras e o RCI (Needham, Massachusetts, EUA) efetuou o exame da histologia pulmonar ao fim de cada lapso, subsequente à exposição, utilizando um microscópio eletrônico confocal. Os resultados dos lapsos de 1, 2, 7, 14, 30 e 90 dias, após finalizado o período de exposição, foram publicados na edição de novembro de 2003

da Inhalation Toxicology. Nesta publicação, os resultados das contagens das fibras, subseqüentes ao fim da exposição, demonstram que depois de 90 dias, 95% da carga original da fibra desapareceram.

O mais importante é que não se manifestou nenhuma evidência microscópica de lesão, de estrutura tecidual incomum ou de uma resposta celular localizada que indique um possível efeito tóxico adverso do crisotilo canadense no tecido pulmonar durante todo o estudo.

Isto pode ser visto com absoluta nitidez no DVD, anexo, feito das micrografias confocais para identificar a localização das fibras no pulmão depois de cada lapso temporal utilizado como medida.

Jacques Dunnigan

- 1-. Wagner, JC e Pooley FD, (1986) Thorax 41: 161-166
- 2-. Wagner JC et al, (1988) Br J Ind Med 45: 305-308
- 3-. Albin et al, (1994) Occup Environ Med 51: 205-211
- 4-. Cullen et al, (2002) Inhalation Toxicology 14: 685-703
- 5-. Bernstein et al, (2001) Inhalation Toxicology, Vol. 13 (10) pp. 823-843
- 6-. Bernstein et al, (2001) Inhalation Toxicology, Vol. 13 (10) pp. 851-875
- 7-. <http://ecb.jrc.it/DOCUMENTS/Testing-Methods/mmmfweb.pdf>

Observações: A seguinte tradução é a continuação de um texto precedente que não foi enviado. Outrossim, também existem partes dela apagadas onde não será possível traduzir por falta de legibilidade.

que demonstrou que, após a inalação da tremolita coreana, os animais desenvolveram fibrose pulmonar muito aguda, 16 carcinomas e 2 mesoteliomas em um grupo de 39 animais. Estes resultados levaram os autores a afirmar que "a tremolita era o mineral mais perigoso que estudamos." Em 1994, McConnell *et al* (2) também reconheceu reações fibrósicas e mais tumorígenas aos anfíbios depois de 90 dias de exposição. Este estudo demonstra como que em uma exposição tão curta (de 5 dias) à tremolita produz uma reação tão rápida e intensa. Logo após o fim da exposição de cinco dias à tremolita, os animais haviam aumentado a carga pulmonar em comparação às ratazanas expostas ao crisotilo ou ao ar controlado, provavelmente devido a uma reação inflamatória significativa, presente já no começo da exposição. Isto era concomitante ao fato que apenas um dia após terminada a exposição à tremolita, foram vistas reações histopatológicas nos animais tratados e estas reações progrediram no decorrer do período de observação de 90 dias. Em contraste, ao sair rapidamente o crisotilo, os pulmões dos animais expostos a esse mineral não manifestaram nenhum indício patológico de inflamação ou patologia nem eram diferentes dos animais que foram expostos ao ar controlado. Esta ausência absoluta de qualquer reação patológica é semelhante aos resultados observados no estudo canadense sobre a biopersistência do crisotilo, onde não houve evidência microscópica de lesões, de uma estrutura tecidual incomum ou uma resposta celular localizada para indicar um possível efeito tóxico adverso no tecido pulmonar durante todo o estudo.

CRISOTILO “COMERCIAL”

A possível contaminação de algumas fontes de crisotilo “comercial” com traços de tremolita reforçou a questão da segurança e do risco na fabricação, bem como no uso dos produtos modernos que contêm crisotilo. Com base nessa afirmação, foram realizados vários estudos epidemiológicos demonstrando que atualmente os níveis diários dos controles não devem ser preocupantes para a saúde dos trabalhadores nem para o público em geral. Em um mesmo estudo, de McDonald *et al* (3), permitiu que os autores concluíssem: “nos níveis atuais de controle de poeira, contaminada ou não, com tremolita, o risco de mesotelioma deve ser excessivamente pequeno”.

De maneira semelhante, Churg determinou o risco de mesotelioma nos níveis determinados atuais das áreas de trabalho nos seguintes termos: "do ponto de vista prático, os dados indicam que o crisotilo não produzirá mesoteliomas nas pessoas expostas aos níveis de fibras atuais ou recentemente regulamentados, e certamente nem naqueles que estejam expostos ao crisotilo nos níveis ambientais”.

Jacques Dunnigan

- 1- Davis JM, et al, Carcinogenesis 6: 667-674, 1985
- 2- McConnell et al, Inhalation Toxicology 6: 571-614
- 3- McDonald JC, et al, Ann. Occup. Hyg. 41: 709-719, 1997
- 4- Churg.....: 621-628, 1988