

RESSALVA

Atendendo solicitação do autor, o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 23/03/2025.



UNESP - Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”
Faculdade de Odontologia de Araraquara



Álvaro Formoso Pelegrin

**Influência da inalação do concentrado de partículas ambientais no processo
inflamatório crônico periodontal em camundongos**

Araraquara

2022



UNESP - Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”
Faculdade de Odontologia de Araraquara



Álvaro Formoso Pelegrin

**Influência da inalação do concentrado de partículas ambientais no processo
inflamatório crônico periodontal em camundongos**

Dissertação apresentada à Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Odontologia de Araraquara, para obtenção do título de Mestre em Odontologia, na Área de Periodontia

Orientador: Luís Carlos Spolidorio
Coorientadora: Thais Mauad

Araraquara

2022

P381i

Pelegrin, Álvaro Formoso

Influência da inalação do concentrado de partículas ambientais no processo inflamatório crônico periodontal em camundongos / Álvaro Formoso Pelegrin. -- Araraquara, 2022
56 p. : il., tabs., fotos

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Odontologia, Araraquara

Orientador: Luís Carlos Spolidorio

Coorientadora: Thais Mauad

1. Doenças periodontais. 2. Inflamação. 3. Material particulado. 4. Poluentes atmosféricos. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca da Faculdade de Odontologia, Araraquara. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

Álvaro Formoso Pelegrin

**Influência da inalação do concentrado de partículas ambientais no processo
inflamatório crônico periodontal em camundongos**

Comissão julgadora

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Odontologia

Presidente e orientador: Prof. Dr. Luís Carlos Spolidorio

2º Examinador: Prof.^a Dr.^a Morgana Rodrigues Guimarães Stabili

3º Examinador: Prof.^a Dr.^a Leila Santana Coimbra

Araraquara, 23 de março de 2022.

DADOS CURRICULARES

Álvaro Formoso Pelegrin

NASCIMENTO: 21/10/1996 – Santa Rita do Passa Quatro – São Paulo

FILIAÇÃO: Carlos Roberto Pelegrin
Rita de Cássia Formoso Pelegrin

2015 – 2019

Graduação em Odontologia

Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP, Araraquara, São Paulo

2020-2022

Mestrado em Odontologia – Área de Concentração: Periodontia

Dedico este trabalho a todos os pesquisadores brasileiros, que, bravamente, enfrentam as adversidades em prol da geração de conhecimento e verdade.

AGRADECIMENTOS

A Deus, que permitiu-me chegar até aqui, com saúde, sabedoria e amor, protegendo-me em toda a minha trajetória.

Aos meus pais, Carlos Roberto Pelegrin e Rita de Cássia Formoso Pelegrin, pela confiança, amor e por me proporcionarem as melhores condições para viver, crescer, estudar e progredir profissionalmente. Esta dissertação é fruto de vocês.

Ao meu irmão e melhor amigo, Guilherme Formoso Pelegrin, que, apesar de mais novo, sempre foi uma inspiração para mim, especialmente por tão lindamente expressar seu amor à ciência.

Aos meus avós, Francisco de Assis Formoso, Maria Aparecida Godoy Formoso, João Pelegrin e Marília Formoso Pelegrin. Sinto-me honrado em tê-los como avós. Obrigado por tudo o que proporcionaram em minha vida.

À minha prima, Denyse Godoy dos Santos, que, generosamente, me acolheu em sua casa, permitindo a execução deste trabalho.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Luís Carlos Spolidorio, por todas as oportunidades e pela confiança em meu trabalho. Sou muito grato pela amizade, pelos ensinamentos, pela paciência e pelo carinho. Obrigado por abrir tantas portas para meu futuro e por me fazer um profissional melhor a cada dia. Cada ensinamento seu sempre estará presente comigo. Ser seu orientado foi uma honra.

À Prof.^a Dr.^a Thais Mauad e Prof.^a Dr.^a Mariana Matera Veras. Muito obrigado pela acolhida no Laboratório de Patologia Ambiental e Experimental. A execução deste trabalho seria inviável sem a brilhante colaboração de vocês. Sou muito grato por tudo o que aprendi com vocês e por me apresentarem um tema tão fascinante e importante.

Ao meu amigo, Jhonatan de Souza Carvalho, que, desde o início, esteve ao meu lado. Obrigado por todo o conhecimento passado a mim, por sempre me acalmar e auxiliar prontamente. Obrigado pela companhia em São Paulo, pelas risadas, pelas conversas e por sempre me guiar perante aos desafios.

Ao meu amigo, Victor Yuji Yariwake, pela fundamental ajuda na execução deste trabalho e pelo conhecimento compartilhado comigo. Você é para mim um grande exemplo de paciência, concentração e sabedoria.

Aos amigos de laboratório e pós-graduação, Vinícius de Paiva Gonçalves, Patricia Milagros Maquera Huacho, Flávia Theresa Soares de Castro Bione, Luana Bassetti, Maria Júlia Mancim Imbriani, Vinícius Manzoli, Dunia Waked, Ana Clara Bastos Rodrigues, Thamires Moraes Silva, Angelo Constantino Camilli, Bruno Luís Graciliano Silva, Bárbara Roque da Silva, Angélica Letícia Reis Pavanelli e Pedro Henrique Fiorin de Souza. Obrigado pelos bons momentos, ensinamentos e amizade.

Ao meu querido amigo, Danilo Paschoal Ferrarezi, pela amizade e pelo exemplo de ser humano que você é. Obrigado por estar comigo em todos os meus passos, sempre torcendo por mim. Tenho uma admiração imensa por você, meu irmão araraquarense.

Aos docentes do Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Prof. Dr. Paulo Sérgio Cerri, Prof. Dr. Joni Augusto Cirelli, Prof.^a Dr.^a Rosemery Adriana Chiéri Marcantonio, Prof. Dr. Carlos Rossa Júnior, Prof.^a Dr.^a Daniela Leal Zandim Barcelos, Prof.^a Dr.^a Morgana Rodrigues Guimarães Stabili pela amizade, formação profissional, competência e sucesso.

À Prof.^a Dr.^a Amanda Martins Baviera, Prof.^a Dr.^a Renata Pires de Assis e Prof.^a Dr.^a Denise Madalena Palomari Spolidorio pela fundamental contribuição para a execução deste trabalho.

Aos funcionários do Laboratório de Patologia José Antônio Zuanon e Juliana Pirola. Obrigado por toda ajuda na execução das etapas laboratoriais deste trabalho.

À Faculdade de Odontologia de Araraquara (FOAr-UNESP).

À Faculdade de Medicina de São Paulo (FMUSP).

À Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara (FCFAR-UNESP).

À FAPESP – Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Processo nº 2019/27272-7) pelo apoio financeiro essencial para realização dessa pesquisa.

À CAPES: o presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

“Somos comparáveis a anões encavalitados sobre os ombros de gigantes: vemos, portanto, mais coisas do que eles viram e vemos mais longe do que eles. Qual a razão disto? Não é nem a acuidade do nosso olhar, nem a superioridade da nossa altura, mas porque somos transportados e elevados pela alta estatura dos gigantes”

Bernardo de Chartres (1130-1160)*

* Salisbury J. Metalogicon. Trad. Daniel D. McGarry. Berkeley: University of Carolina Press; 1955. p. 167.

Pelegrin AF. Influência da inalação do concentrado de partículas ambientais no processo inflamatório crônico periodontal em camundongos [dissertação de mestrado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2022.

RESUMO

Emissões veiculares e industriais destacam-se entre as principais responsáveis pelas altas concentrações de poluentes do ar nos grandes centros urbanos. A exaustão de gases provenientes motores a combustão, por exemplo, é constituída por uma mistura de compostos gasosos e material particulado (MP), que, ao serem inalados, podem levar a diversos impactos na saúde humana. O processo de combustão, gerado naturalmente ou por ação humana, acarreta na liberação de altas quantidades de material particulado, que se acumula na atmosfera. Dentre os tipos de material particulado presentes no ar, a maior preocupação dos pesquisadores é o fino (MP_{2,5}), cujo diâmetro é inferior a 2,5 μm e acarreta em respostas locais e sistêmicas em indivíduos expostos a esta categoria de partícula, seja de forma aguda ou, principalmente, crônica. Os níveis ambientais de MP têm sido associados a um aumento da morbidade, hospitalização e mortalidade por doenças cardiovasculares e doenças respiratórias, assim como com câncer e cognição prejudicada. O MP associado à exaustão e combustão, especialmente por ações antrópicas, causa danos oxidativos ao DNA e lipídios, disfunção do processo imunoinflamatório, aceleração de doenças crônicas relacionadas a idade, reabsorção óssea e genotoxicidade. A proposta geral do trabalho foi avaliar o impacto do concentrado de partículas atmosféricas sobre a resposta imunoinflamatória e na perda óssea alveolar, em modelo de periodontite induzida por LPS de *Escherichia coli*. Para este fim, propusemos os seguintes objetivos específicos: avaliar o impacto da inalação dos gases e material particulado sobre os tecidos periodontais normais e submetidos à doença periodontal. A abordagem experimental envolveu grupos de camundongos que foram expostos ao ar poluído ou expostos ao ar filtrado. A partir do início das exposições, os animais foram submetidos à periodontite induzida pela injeção bilateral de *Escherichia coli* 3x/semana por 4 semanas. Após a eutanásia, foram coletadas amostras de pulmão e maxila. A análise histológica descritiva destes tecidos demonstrou a ocorrência de processo inflamatório crônico nos pulmões de camundongos que foram expostos aos poluentes atmosféricos, além de alterações na microestrutura pulmonar, afetando bronquíolos e alvéolos pulmonares. Os resultados obtidos também demonstraram influência da inalação de material particulado no processo inflamatório periodontal e perda óssea alveolar. Através da investigação proposta pelo presente estudo, conclui-se que a respiração crônica de material particulado fino influencia na ocorrência de periodontite experimental, potencializando os efeitos inflamatórios no periodonto.

Palavras chave: Doenças periodontais. Inflamação. Material particulado. Poluentes atmosféricos.

Pelegrin AF. Influence of concentrated ambient particles inhalation on periodontal chronic inflammatory process in mice [dissertação de mestrado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2022.

ABSTRACT

Vehicle and industrial emissions are the main responsible for the high pollutants concentration in urban centers. The gas exhaustion from internal combustion engines, for example, is composed by a mixture of gaseous compounds and particulate matter (PM), and, when inhaled, leads to several impacts on human health. The combustion process, naturally or by human action generated, provokes the release of high amounts of particulate matter, which accumulates in the atmosphere. Among the different types of particulate matter present in the air, the greatest concern of investigators are the fine particles (PM_{2.5}), whose diameter is less than 2.5 μm and leads to local and systemic responses in those exposed to this category of particle, either in short-term or long-term exposures. Environmental levels of PM have been associated with increased morbidity, hospitalization and mortality from cardiovascular and respiratory diseases, as well as cancer and impaired cognition. PM associated with exhaustion and combustion, especially by anthropic actions, causes oxidative damage to DNA and lipids, immunoinflammatory process dysfunction, age-related chronic diseases acceleration, bone resorption and genotoxicity. The main purpose of this study was to evaluate the atmospheric particles concentration impact on the immunoinflammatory response and on alveolar bone loss, using a model of *Escherichia coli* LPS-induced periodontitis. For this purpose, we proposed the following specific objectives: to evaluate the impact of inhaling gases and particulate matter on healthy periodontal tissues and those submitted to periodontal disease. The experimental approach involved groups of mice exposed to polluted air or exposed to filtered air. From the beginning of the investigations, the animals were discovered to have periodontitis induced by bilateral injection of *Escherichia coli* 3 times per week, for 4 weeks. After euthanasia, lung and maxilla samples were collected. Descriptive histological analysis of these tissues demonstrated the occurrence of a chronic inflammatory process in the lungs of mice that were exposed to atmospheric pollutants, in addition to alterations in the pulmonary microstructure, affecting bronchioles and pulmonary alveoli. The results obtained also demonstrated the influence of the inhalation of particulate material on the periodontal inflammatory process and alveolar bone loss. Through the investigation proposed by the present study, it is concluded that the chronic breathing of fine particulate matter influences the occurrence of experimental periodontitis, enhancing the inflammatory effects in the periodontium.

Keywords: Periodontal diseases. Inflammation. Particulate matter. Air pollutants.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
2 PROPOSIÇÃO	19
2.1 Hipótese	19
2.2 Objetivo geral	19
2.3 Objetivos específicos.....	19
3 PUBLICAÇÃO	20
3.1 Publicação 1	20
4 CONCLUSÃO	33
REFERÊNCIAS	34
APÊNDICE.....	42
ANEXOS	52

1 INTRODUÇÃO

A etimologia da palavra “poluição” nos revela sua origem na língua latina, cujo termo *poluere* verbalizava o ato de sujar. Embora este termo não seja mais comumente empregado para referendar a simples ação de enodoar, é inegável que poluir não represente sua ação de origem, de forma mais abrangente e impactante. Pode-se definir poluição, sucintamente, como a introdução de substâncias prejudiciais à saúde humana e de demais seres vivos no ambiente¹. Por sua vez, estas substâncias são oriundas de fenômenos naturais e, majoritariamente, das atividades humanas, acarretando em transformações na biosfera como um todo. Um dos exemplos mais conhecidos e debatidos na atualidade é a ocorrência do “efeito estufa”, ocasionado pela liberação de dióxido de carbono (CO₂), metano (CH₄), óxido nitroso (N₂O) e clorofluorcarbonetos (CFCs) gera um fenômeno conhecido como “efeito estufa”. Este efeito é gerado por conta da atuação das partículas gasosas presentes na atmosfera, especialmente de CO₂, que agem como uma barreira. Esta barreira impede a liberação de radiação infravermelha, proveniente da luz solar, para o espaço, culminando no aumento da temperatura terrestre^{2,3}. Em decorrência de fatores como a grande industrialização promovida pela sociedade contemporânea, dependência de fontes não renováveis de energia e intensa atividade agropecuária, a emissão e o depósito de poluentes crescem progressivamente, contribuindo para a diminuição da qualidade de vida e sustentabilidade. Por sua forte influência na dinâmica de toda a vida terrestre, independentemente do meio em que se apresenta, a ciência estuda cada modalidade de poluição de forma particular, ainda que geradas por fatores em comum. Este fato se deve à particularidade inerente à litosfera, atmosfera e hidrosfera⁴. A disseminação de poluentes, portanto, afeta direta e indiretamente os seres humanos, uma vez que nossa espécie povoa e tem grande controle e influência em praticamente todas as regiões da Terra. Ademais, a sobrevivência humanal depende de uma série de fatores derivados destas esferas, as nos fornecem água, ar, alimentos e matérias-primas para a viabilização de nossa existência, prolongamento e melhoramento da qualidade de vida. Logo, em detrimento da presente dependência, o acúmulo de produtos adventícios da busca de nosso conforto e existência implica, paradoxalmente, em importante piora nestes segmentos. No âmbito da saúde pública, a poluição representa a maior causa ambiental de doenças e mortes prematuras, afetando principalmente populações

mais pobres e vulneráveis⁵. Segundo a Organização Mundial da Saúde, a poluição atmosférica, por exemplo, é responsável por uma média de 7 milhões de mortes anuais, em todo o mundo⁶. A respeito da poluição hídrica, a liberação de produtos químicos, orgânicos e inorgânicos, por parte de indústrias, tratamento inadequado da água e a irrigação agrícola associada a agrotóxicos representam grande ameaça devido à neurotoxicidade de poluentes diversos, como chumbo (Pb), alumínio (Al), cobre (Cu), arsênio (As), dentre outros⁷. Ainda considerando a atividade agrícola, é importante ressaltar que os mesmos poluentes, liberados na irrigação e pulverização de culturas, atingem o solo e, conseqüentemente, impactam diretamente na qualidade da alimentação populacional, seja atingindo lençóis freáticos, verduras e legumes ou os próprios animais e os produtos por eles fornecidos. Exemplos como estes evidenciam o poder de disseminação da poluição sobre a Terra em sua totalidade, não só acarretando em danos à saúde de nossa espécie, mas de inúmeras outras que compartilham do mesmo planeta. Dados alarmantes, que simbolizam a importância da adoção de práticas mais limpas e conscientes, que garantam o bem-estar socioambiental.

Métodos de avaliação da qualidade do ar tem sofrido importantes aprimoramentos durante os últimos anos, consequência do impacto negativo dos poluentes atmosféricos na saúde humana. Tal impacto é tamanho que é a literatura especializada refere-se a eles como “matadores invisíveis”⁸. Através de informações mais apuradas, é possível programar e executar ações para diminuir a emissão de poluentes. No estado de São Paulo, por exemplo, a Companhia Ambiental do Estado de São Paulo (CETESB) é o órgão responsável pelo monitoramento da qualidade do ar. Estações de medição, instaladas principalmente na capital paulista, fornecem dados horários sobre a concentração de alguns dos principais poluentes, disponibilizados para toda a população. Monóxido e dióxido de nitrogênio (NO e NO₂), monóxido e dióxido de carbono (CO e CO₂), dióxido e trióxido de enxofre (SO₂ e SO₃), ozônio (O₃) e material particulado (MP) fazem parte do rol de principais agentes poluidores do ar^{1,8,9}. Cada um destes possui características físico-químicas próprias, que acarretam em diferentes efeitos maléficos à população e ao ambiente. Considerando-se as origens como critério de classificação, os poluentes atmosféricos são divididos em dois grandes grupos: poluentes primários e secundários. Os poluentes primários são aqueles emitidos por alguma fonte, enquanto os secundários são formados na própria atmosfera, como oxidação de

gases e vaporização de materiais¹⁰⁻¹². O dióxido de nitrogênio, por exemplo, derivado do óxido nítrico (NO), concentra-se na atmosfera em decorrência da exaustão de veículos automotores, sendo um importante marcador da qualidade do ar¹³. Cerca de 90% da poluição do ar da região metropolitana de São Paulo é gerada pelos meios de transporte que circulam em suas dependências¹⁴. No entanto, é importante destacar que compreender o fenômeno da poluição atmosférica demanda conhecimentos multidisciplinares, uma vez que diversos fatores estão envolvidos na manutenção dos níveis de poluidores e sua dissipação pelo ar. A precipitação atmosférica, por exemplo, promove uma “limpeza” atmosférica^{14,15-18}, diminuindo as quantidades de MP, NO₂, SO₂, efeito este referido como *washout effect*. Portanto, em meses mais chuvosos, a frequência de períodos de boa qualidade do ar é maior^{14,17}, melhorando a qualidade de vida da população da área, especialmente a de indivíduos mais sensíveis à poluição. A velocidade e direção do vento também devem ser levadas em consideração, uma vez que partículas aerodinâmicas, como o material particulado, são facilmente transportadas para regiões mais afastadas de suas fontes de emissão¹⁹. Outros fenômenos, como a inversão térmica, estagnação atmosférica e ondas de calor também viabilizam maior concentração de poluentes atmosféricos^{20,21}. Um clássico episódio, que exemplifica o impacto da inversão térmica na qualidade do ar, foi o conhecido *Great Smog of London* ou, em tradução livre, o Grande Nevoeiro de Londres, ocorrido em dezembro de 1952. Documentado por Logan (1953), a ocorrência do grande nevoeiro, provocado por excesso de queima de carvão e combustíveis fósseis, ocasionou cerca de 4 mil mortes, especialmente de indivíduos com bronquite, pneumonia e de idade superior a 45 anos²². A topografia também assume um papel importante no processo. Cidades localizadas em vales podem apresentar menor qualidade do ar, se comparadas a cidades inseridas em outras regiões, reflexo do aprisionamento do concentrado atmosférico nas encostas^{14,23,24}. Dentre a gama de poluentes encontrados no ar, o material particulado destaca-se por suas implicações à saúde, em decorrência de suas características favoráveis. Caracterizado por partículas líquidas ou sólidas suspensas na atmosfera, o MP, de origem primária e secundária, é considerado um dos principais poluentes atmosféricos, estando relacionado a diversos efeitos nocivos à saúde humana^{1,5,9,25}. Os ambientes urbanos são fontes de emissão de MP, considerando a grande combinação de fatores neles presentes. A estas fontes, representadas principalmente pela combustão de combustíveis fósseis,

atividade industrial e deslocamento urbano motorizado, nomeamos como fontes antropogênicas (derivadas da ação do homem). O óleo diesel, por exemplo, é o combustível fóssil mais utilizado no planeta. Veículos movidos a diesel são responsáveis pela maior quantidade de emissão de MP, óxidos de nitrogênio (NO_x) e SO_2 , fortemente associados a doenças pulmonares²⁶⁻²⁸. Em termos gerais, pode-se dizer que processos de combustão geram MP, que é liberado diretamente na atmosfera, absorvendo e adsorvendo produtos químicos tóxicos, como hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (HPAs) e compostos orgânicos, contribuindo para seus efeitos tóxicos à saúde²⁹. Residentes de cidades, e, principalmente, profissionais que trabalham no trânsito ou moram perto de estradas, sofrem mais intensamente os efeitos adversos da inalação das partículas, contribuindo para a ocorrência de várias doenças, especialmente cardiovasculares e respiratórias²⁹. Em oposição às antropogênicas, existem também as fontes naturais, decorrentes de incêndios florestais, erupções vulcânicas e tempestades de areia³⁰. Além de diferirem entre si por sua origem, estas partículas também são distinguíveis pelo tempo de permanência no ar, e, principalmente, pelo diâmetro que possuem. A classificação baseada no diâmetro categoriza o material particulado em: MP_{10} (partículas com diâmetro entre 10 μm e 2,5 μm), $\text{MP}_{2,5}$ (fino – partículas com diâmetro igual ou inferior a 2,5 μm e superior a 0,1 μm) e $\text{MP}_{0,1}$ (ultrafino – partículas com diâmetro inferior a 0,1 μm). A classificação do diâmetro das partículas é fundamental, uma vez que esta interfere no transporte atmosférico e também no poder de penetração pelas vias aéreas, podendo alcançar outros sistemas do nosso organismo e desencadear reações adversas e comprometimento sistêmico^{29,30}.

O diâmetro das partículas suspensas é primordial para compreendermos os danos gerados por estes ao corpo humano. Embora todas as categorias de material particulado desencadeiem reações adversas, as maiores preocupações dos especialistas são as partículas com diâmetro igual ou inferior a 2,5 μm ($\text{MP}_{2,5}$ e $\text{MP}_{0,1}$), por penetrarem mais profundamente nas vias aéreas, alcançando os alvéolos e a corrente sanguínea³¹⁻³⁴. Desta forma, alterações decorrentes da exposição ao MP atmosférico são visualizadas não apenas no sistema respiratório, mas em diversos outros sistemas do corpo humano^{31,35}. A poluição do ar em ambientes urbanos provoca danos ao sistema nervoso central (SNC), prejudicando o desenvolvimento congênito pueril, modificando o processo de envelhecimento, além

de risco de acidente vascular cerebral e doença da artéria carótida³¹, contribuindo também para ocorrência de síndrome metabólica e obesidade³⁶ e hiperplasia epitelial³⁷⁻³⁹. Também há evidências da interferência do MP_{2,5} no metabolismo do tecido ósseo. Prada *et al.*⁴⁰ (2017) identificaram correlação entre maiores taxas de material particulado atmosférico com maior incidência de fraturas, processo que pode ser explicado pela ação direta e indireta das partículas sobre o osso. Os efeitos diretos são desencadeados pela modulação da resposta inflamatória e indução de estresse oxidativo sistêmico provocada pela exposição ao concentrado de partículas ambientais⁴¹⁻⁴⁴. Visando suavizar os efeitos do particulado sobre a saúde populacional, organizações como a OMS¹² recomendam que a média de concentração diária de MP_{2,5} não exceda 25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, e, a anual, 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. De fato, evidencia-se cada vez mais alterações provocadas pela exposição aos poluentes atmosféricos em todo o organismo, embora os mecanismos de ação destes agentes nos sistemas constituintes do corpo humano ainda não sejam muito esclarecidos. A carência de estudos envolvendo o material particulado atmosférico e o sistema digestório, por exemplo, limita a compreensão do impacto da exposição crônica ao ar poluído na saúde de seus componentes. Carência esta que se deve às recentes descobertas dos mecanismos de ação do material particulado no organismo, uma vez que, embora os efeitos provocados ao sistema respiratório sejam amplamente estudados, as ações diretas e indiretas do MP em outras regiões, bem como as vias que o levam até elas ainda são pouco conhecidas. Chu *et al.*⁴⁶ (2018) correlacionaram a ocorrência de câncer oral e a exposição a altas concentrações diárias de MP_{2,5}, destacando o potencial carcinogênico de seus componentes, principalmente HPAs, e a presença do particulado na cavidade oral⁴⁵. Além de maior incidência de câncer oral em indivíduos expostos às altas taxas de particulado fino atmosférico, modificações na microbiota oral foram observadas em populações infantis residentes em Xangai.

O desequilíbrio entre a produção e o acúmulo de espécies reativas de oxigênio (EROs), em células e tecidos, e as defesas antioxidantes é chamado de estresse oxidativo^{47,48}. As EROs são produzidas a partir de reações enzimáticas e não-enzimáticas, estando as enzimáticas relacionadas à cadeia respiratória, síntese de prostaglandinas e fagocitose^{47,49,50}. Por intermédio de reações redox ou excitação de elétrons, as EROs são formadas, podendo ser novamente classificadas em radicais livres ou não-radicais⁵¹. São exemplos de não-radicais peróxido de

hidrogênio (H_2O_2), oxigênio molecular singleto ($^1\text{O}_2$), ácido hipocloroso (HOCl) e ozônio (O_3), enquanto os radicais superóxido ($\text{O}_2^{\cdot-}$), hidroxila ($\cdot\text{OH}$) e peroxil ($\text{ROO}\cdot$) simbolizam os radicais livres^{47,51}. Embora grandes quantidades de EROs sejam danosas às estruturas celulares, são essenciais para síntese de componentes celulares, sistema de defesa do hospedeiro e vias de sinalização celular. Neutrófilos, células polimorfonucleares (PMNs), desempenham atividade antimicrobiana pela geração de espécies reativas, através da catalisação promovida por enzimas, como a mieloperoxidase (MPO). A MPO, uma hemoproteína localizada em grânulos azurófilos de neutrófilos e, de maneira menos expressiva, nos lisossomos primários de monócitos, desempenha sua ação nos fagolisossomos, catalisando reações que resultam na formação de HOCl e destruição de micro-organismos fagocitados^{50, 52-54}. Um dos principais efeitos adversos da exposição ao MP atmosférico, especialmente às ultrafinas, é a geração de EROs e, conseqüentemente, o estresse oxidativo^{48, 55, 56}. A marcação da atividade de enzimas, como NADPH oxidase-4 (NOX_4) e substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (*TBARS*) evidenciam o processo de estresse oxidativo tecidual^{37,57,58}. Compostos químicos e metais (Fe , Ni , Cu , Cr), associados ao MP, também contribuem para o processo, gerando efeitos pró-inflamatórios no sistema respiratório⁵⁶. É conhecido o poder modulador do estresse oxidativo sobre doenças inflamatórias, podendo influenciar na doença periodontal⁵⁹⁻⁶¹.

Diversos estudos demonstram que a qualidade do ar interfere diretamente na saúde e bem-estar, tanto das vias respiratórias quanto no organismo como um todo^{35,62,63}. A exposição ao particulado de diesel, por exemplo, tem impacto na inflamação das vias aéreas e na inflamação sistêmica⁶⁴. Residentes de ambientes urbanos, diariamente afetadas pela emissão de poluentes, estão sujeitas a maior expressão sistêmica e local de marcadores inflamatórios (citocinas), como interleucinas 6, 8 e 10 (IL-6 , IL-8 e IL-10 , respectivamente) e fator de necrose tumoral ($\text{TNF-}\alpha$)^{56,65-68}. Estas citocinas, por sua vez, são proteínas capazes de modular respostas inflamatórias através de ativação celular, proliferação, diferenciação, adesão, migração e síntese de proteínas alterando o processo imunoinflamatório de forma geral. Em especial, populações com algum comprometimento prévio, como doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e com incompleto desenvolvimento ou função do sistema imunológico (crianças, idosos e imunocomprometidos), são mais vulneráveis aos efeitos da poluição

atmosférica^{31,56,69}. Além de alterar a expressão de citocinas, também foram evidenciados aumentos na quantidade de mastócitos, neutrófilos e linfócitos-T em paredes brônquicas humanas, quando expostos ao particulado proveniente da exaustão de diesel^{70,71}. A exposição ao MP_{2,5} gera aumento na expressão de células PMNs, evidenciada, por exemplo, pela investigação de lavados broncoalveolares⁵⁶. Porém, é importante ressaltar que as concentrações e o tempo de exposição das células ou animais ao material particulado atmosférico são pertinentes a cada estudo, bem como a região de interesse. A literatura carece de estudos que relacionem os componentes atmosféricos com a saúde dos tecidos da boca, especialmente os periodontais.

A literatura também evidencia alterações no metabolismo do tecido ósseo provocadas pela exposição crônica ao material particulado fino^{40,72-74}. A incidência de fraturas ósseas em populações expostas diariamente a taxas mais elevadas de MP_{2,5} é maior, por exemplo, se comparada a indivíduos residentes da zona rural, além de afetar, principalmente, aqueles previamente diagnosticados com osteoporose ou que possuam algum comprometimento ósseo^{40,72}. Além da interferência da poluição *outdoor*, indivíduos expostos cronicamente à fumaça gerada pelo ato de cozinhar, especialmente através do uso de biomassa, são igualmente afetados pelos efeitos do material particulado fino⁷³. Dentre os possíveis mecanismos envolvidos nesta condição, acredita-se que o particulado fino incite a síntese e liberação de mediadores inflamatórios (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-17, TNF- α), além de provocar estresse oxidativo, alterações diretas e indiretas nas taxas de vitamina D e aumento na circulação de células inflamatórias^{72,73}. Em crianças diariamente expostas à poluição atmosférica, observou-se aumento na quantidade de marcadores de atividade osteoclástica, como osteocalcina e telopeptídeo C-terminal (CTX), evidenciando o processo de reabsorção, e consequente remodelação óssea⁷⁴. As taxas de CTx e osteocalcina aumentam em situações de rápida e agressiva perda óssea, influenciando diretamente no processo de *turnover* ósseo, podendo ser utilizados como marcadores da atividade de remodelação tecidual. A osteocalcina (ácido γ -carboxiglutâmico) é um hormônio sintetizado exclusivamente pelos osteoblastos, cujas funções são abrangentes, influenciando na secreção muscular de IL-6, cognição, produção de insulina e fertilidade masculina^{75,76}, condições também relacionadas com a exposição ao particulado atmosférico. Como discutido previamente, a exposição crônica ao material particulado atmosférico

culmina na geração exacerbada EROs e estresse oxidativo^{48,55,56}. Com a ocorrência deste processo, há a estimulação de fatores relacionados com o processo de reabsorção óssea, como o NF- κ B^{77,78}. Saha *et al.*⁷³ (2016) correlacionaram a exposição ao MP₁₀ e MP_{2,5} com aumento na quantidade sérica de ligante do receptor do ativador do fator nuclear κ B (RANKL) e diminuição dos níveis de osteoprotegerina (OPG), resultando em aumento na susceptibilidade de ocorrência de reabsorção óssea e doenças relacionadas, como a osteoporose. Independentemente dos mecanismos envolvidos nas alterações teciduais ósseas, é factual a influência da poluição atmosférica neste processo.

A influência do MP_{2,5} no metabolismo de tecido ósseo pode influenciar também, por exemplo, no agravamento da perda óssea resultante de periodontite. A periodontite é caracterizada por um crônico processo inflamatório, mediada pelo hospedeiro, e associada a micro-organismos, resultando na perda da inserção periodontal⁷⁹. De forma mais abrangente, Papapanou *et al.*⁸⁰ (2018) definem a periodontite como “doença inflamatória crônica multifatorial associada com biofilme disbiótico e caracterizada pela destruição progressiva do aparato de inserção dental”. Devido à permanência do agente etiológico periodontal, a resposta do hospedeiro frente a este estímulo resulta em sinais e sintomas clinicamente detectáveis, como a perda de inserção clínica, decorrente da inflamação crônica dos tecidos moles, degradação das fibras colágenas e reabsorção óssea^{79,81}. Afetando até 50% da população mundial, a periodontite é considerada um problema de saúde pública de grande relevância, sendo a doença oral mais prevalente^{82,83}. Quando considerado apenas o estágio severo da doença, cerca de 10% da população global encontra-se nesta condição, que culmina na perda de elementos dentários⁸⁴. A patogênese da doença periodontal, de maneira sucinta, inicia-se através da colonização da superfície dentária por bactérias, principalmente Gram-negativas, na região cervical. Bactérias colonizadoras primárias, Gram-positivas, permitem a colonização de outras espécies, tornando o biofilme, nome dado à comunidade microbiana, mais complexo e prejudicial ao periodonto. Espécies bacterianas se sobressaem na ocorrência deste processo, como *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Treponema denticola*, *Fusobacterium nucleatum* e *Prevotella intermedia*, classificadas, em complexos, por Socransky *et al.*⁸⁵ (1998) de acordo com o impacto destas no desenvolvimento das doenças periodontais. Pela ação de fatores de virulência nelas presentes, como

lipopolissacarídeos (LPS), a resposta imunomediada do hospedeiro acontece, culminando na reabsorção óssea patológica e destruição do aparato de inserção dental⁸². Receptores de reconhecimento de padrões (PRRs), anexados às células epiteliais, iniciam a resposta inflamatória mediante ao desafio microbiano imposto, resultando em respostas das imunidades inata e adaptativa. Uma classe de PRRs destaca-se na ocorrência da inflamação periodontal, a dos TLRs ou receptores do tipo Toll (*Toll-like receptors*, em inglês). Dentre os membros da família de TLRs, o TLR-4 assume um importante papel na resposta do hospedeiro, uma vez que este receptor se liga ao LPS bacteriano, desencadeando o processo inflamatório^{82,86,87}. Através da liberação de citocinas, como interleucinas IL-1 β , IL-6, IL-8, fagócitos são ativados e recrutados, com o objetivo de eliminar os patógenos periodontais^{82,88,89}. Os fibroblastos, abundantes nos tecidos conjuntivos, também são afetados pela ação das citocinas e outros fatores pró-inflamatórios, como prostaglandina E₂ (PGE₂), resultando no remodelamento tecidual por alterações na deposição e degradação de colágeno, associadas à atividade de metaloproteinases de matriz (MMPs), enzimas que degradam proteínas da matriz extracelular^{82,90,91}. O comprometimento dos tecidos moles, desencadeado por micro-organismos, e reflexo das ações imunomediadas, ocasiona o aparecimento de sinais e sintomas, como a mobilidade dentária, agravada pela reabsorção óssea decorrente. IL-1 β , IL-6, IL-17, TNF- α , PGE₂ e fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF) estimulam a atividade osteoclástica, por aumento na síntese e liberação de RANKL e diminuição dos níveis de OPG, gerando perdas ósseas detectadas, principalmente, por meio de exames de imagem. A doença periodontal inflamatória crônica pode estar única e exclusivamente associada ao biofilme dental ou modificada por fatores de riscos sistêmicos e locais. Dentre os fatores de risco sistêmicos (fatores modificadores) lista-se o tabagismo, hiperglicemia, fatores nutricionais, agentes farmacológicos (prescritos, não prescritos e recreativos), hormônios esteroides sexuais (puberdade, ciclo menstrual, gravidez e contraceptivos orais), condições hematológicas e fatores genéticos⁹²⁻⁹⁴. Os fatores de risco locais (fatores predisponentes) incluem os fatores de retenção de biofilme dental (por exemplo, margens de restaurações proeminentes) e secura bucal⁸¹. Devido à influência de diversos fatores de risco, o processo inflamatório periodontal pode ser severamente modulado, modificando a resposta do hospedeiro frente ao biofilme disbiótico. Portanto, esta forte influência caracteriza a periodontite como uma doença

multifatorial. Embora vários fatores de risco já tenham sido relacionados à progressão e suscetibilidade à periodontite, ainda existe uma gama de outros fatores que possam modificar, em algum grau, a ocorrência do processo. Dentre eles, a poluição atmosférica candidata-se a um potencial fator modificador, uma vez que não apenas afeta o metabolismo das vias aéreas, mas também o de demais órgãos e sistemas do corpo humano, direta ou indiretamente.

Através dos objetivos propostos pelo presente estudo, a visualização dos efeitos do $MP_{2,5}$ sobre os tecidos periodontais torna-se mais evidente, tanto na presença quanto na ausência de estímulos inflamatórios concomitantes, possibilitando também a investigação das alterações da poluição atmosférica sobre o processo inflamatório e metabolismo ósseo.

4 CONCLUSÃO

Os resultados do presente estudo sugerem que a inalação de material particulado fino (MP_{2,5}) provoca inflamação pulmonar, exacerba a inflamação periodontal crônica, resultando em extenso infiltrado inflamatório linfocitário e perda óssea alveolar mais severa. No entanto, trinta ou sessenta dias de inalação de concentrado de partículas ambientais não influenciaram no metabolismo dos tecidos periodontais na ausência de inflamação concomitante.

REFERÊNCIAS*

1. Manisalidis I, Stavropoulou E, Stavropoulos A, Bezirtzoglou E. Environmental and health impacts of air pollution: a review. *Front Public Health*. 2020; 8: 14.
2. Anderson TR, Hawkins E, Jones PD. CO₂, the greenhouse effect and global warming: from the pioneering work of Arrhenius and Callendar to today's Earth System Models. *Endeavour*. 2016; 40(3): 178-87.
3. Çelikler D, Kara F. Determining the misconceptions of pre-service chemistry and biology teachers about the greenhouse effect. *Procedia Soc Behav Sci*. 2011; 15: 2463–70.
4. Ukaogo PO, Ewuzie U, Onwuka CV. 21 - Environmental pollution: causes, effects, and the remedies. In: Chowdhary P, Raj A, Verma D, Akhter Y. *Microorganisms for sustainable environment and health*. Amsterdam: Elsevier; 2020. p. 419-29.
5. Landrigan PJ, Fuller R, Acosta NJR, Adeyi O, Arnold R, Basu NN et al. The Lancet Commission on pollution and health. *Lancet*. 2018; 391(10119): 462-512.
6. World Health Organization: Ambient (outdoor) air pollution. Genebra: WHO; 2021. [acesso 2021 set 24]. Disponível em: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ambient-\(outdoor\)-air-quality-and-health](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ambient-(outdoor)-air-quality-and-health);
7. Bondy SC, Campbell A. Water quality and brain function. *Int J Environ Res Public Health*. 2017; 15(1): 2.
8. Kelly FJ, Fussell JC. Air pollution and public health: emerging hazards and improved understanding of risk. *Environ Geochem Health*. 2015; 37(4): 631-49.
9. Moshhammer H, Poteser M, Kundi M, Lemmerer K, Weitensfelder L, Wallner P et al. Nitrogen-dioxide remains a valid air quality indicator. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17(10): 3733.
10. Cao X, Tian Y, Shen Y, Wu T, Li R, Liu X et al. Emission variations of primary air pollutants from highway vehicles and implications during the COVID-19 pandemic in Beijing, China. *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 18(8): 4019.
11. Dockery DW. Health effects of particulate air pollution. *Ann Epidemiol*. 2009; 19(4) :257-63.

* De acordo com o Guia de Trabalhos Acadêmicos da FOAr, adaptado das Normas Vancouver. Disponível no site da Biblioteca: <http://www.foar.unesp.br/Home/Biblioteca/guia-de-normalizacao-atualizado.pdf>

12. Air Quality Guidelines, Global Update 2005. Particulate matter, ozone, nitrogen dioxide and sulfur dioxide. World Health Organization. Copenhagen, 2005;
13. Atkinson RW, Butland BK, Anderson HR, Maynard RL. Long-term concentrations of nitrogen dioxide and mortality: a meta-analysis of cohort studies. *Epidemiology*. 2018; 29(4): 460-72.
14. Vieira-Filho M, Lehmann CMB, Fornaro A. Influence of local sources and topography on air quality and rainwater composition in Cubatão and São Paulo, Brazil. *Atmospheric Environment*. 2015; 101: 200-8.
15. Borge R, Requía WJ, Yagüe C, Jhun I, Koutrakis P. Impact of weather changes on air quality and related mortality in Spain over a 25 year period [1993-2017]. *Environ Int*. 2019; 133(Pt B): 105272.
16. Guo LC, Zhang Y, Lin H, Zeng W, Liu T, Xiao J et al. The washout effects of rainfall on atmospheric particulate pollution in two Chinese cities. *Environ Pollut*. 2016; 215: 195-202.
17. De Brito JM, Macchione M, Yoshizaki K, Toledo-Arruda AC, Saraiva-Romanholo BM, Andrade MF et al. Acute cardiopulmonary effects induced by the inhalation of concentrated ambient particles during seasonal variation in the city of São Paulo. *J Appl Physiol*. 2014; 117(5): 492-9.
18. Elperin T, Fominykh A, Krasovitev B, Vikhansky A. Effect of rain scavenging on altitudinal distribution of soluble gaseous pollutants in the atmosphere. *Atmospheric Environment*. 2010; 45. doi:10.1016/j.atmosenv.2011.02.008;
19. Coccia M. How do low wind speeds and high levels of air pollution support the spread of COVID-19? *Atmos Pollut Res*. 2021; 12(1): 437-45.
20. Trinh TT, Trinh TT, Le TT, Nguyen TDH, Tu BM. Temperature inversion and air pollution relationship, and its effects on human health in Hanoi City, Vietnam. *Environ Geochem Health*. 2019; 41(2): 929-37.
21. Hou P, Wu S. Long-term changes in extreme air pollution meteorology and the implications for air quality. *Sci Rep*. 2016; 6: 23792.
22. Logan WP. Mortality in the London fog incident, 1952. *Lancet*. 1953; 1(6755): 336-8.
23. Cisneros R, Brown P, Cameron L, Gaab E, Gonzalez M, Ramondt S et al. Understanding public views about air quality and air pollution sources in the San Joaquin Valley, California. *J Environ Public Health*. 2017; 2017: 4535142.
24. Sierra-Vargas MP, Guzman-Grenfell AM, Blanco-Jimenez S et al. Airborne particulate matter PM_{2.5} from Mexico City affects the generation of reactive oxygen species by blood neutrophils from asthmatics: an in vitro approach. *J Occup Med Toxicol*. 2009; 4: 17.

25. Li C, Fang D, Xu D, Wang B, Zhao S, Yan S et al. Main air pollutants and diabetes-associated mortality: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2014; 171(5): R183-90.
26. Timmerman T, de Brito JM, de Almeida NM, de Almeida FM, Arantes-Costa FM, Guimarães ET et al. Inflammatory and functional responses after (bio) diesel exhaust exposure in allergic sensitized mice. A comparison between diesel and biodiesel. *Environmental Pollution*. 2019; 253: 667–79.
27. De Brito JM, Mauad T, Cavaleiro GF, Yoshizaki K, de André PA, Lichtenfels AJFC et al. Acute exposure to diesel and sewage biodiesel exhaust causes pulmonary and systemic inflammation in mice. *Sci Total Environ*. 2018; 628-29:1223-33.
28. Akopian AN, Fanick ER, Brooks EG. TRP channels and traffic-related environmental pollution-induced pulmonary disease. *Semin Immunopathol*. 2016(3): 331-8.
29. Pizzorno J, Crinnion W. Particulate matter is a surprisingly common contributor to disease. *Integr Med (Encinitas)*. 2017; 16(4): 8-12;
30. Kim KH, Kabir E, Kabir S. A review on the human health impact of airborne particulate matter. *Environ Int*. 2015 ;74: 136-43.
31. Babadjouni RM, Hodis DM, Radwanski R, Durazo R, Patel A, Liu Q et al. Clinical effects of air pollution on the central nervous system; a review. *J Clin Neurosci*. 2017; 43: 16-24.
32. Pei Y, Jiang R, Zou Y, Wang Y, Zhang S, Wang G et al. Effects of fine particulate matter (PM_{2.5}) on systemic oxidative stress and cardiac function in ApoE(-/-) mice. *Int J Environ Res Public Health*. 2016; 13(5): 484.
33. Liang R, Zhang B, Zhao X, Ruan Y, Lian H, Fan Z. Effect of exposure to PM_{2.5} on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2014; 32(11): 2130-40.
34. Harrison RM, Yin J. Particulate matter in the atmosphere: which particle properties are important for its effects on health? *Sci Total Environ*. 2000; 249(1-3): 85-101.
35. Dehghan A, Khanjani N, Bahrampour A, Goudarzi G, Yunesian M. The relation between air pollution and respiratory deaths in Tehran, Iran- using generalized additive models. *BMC Pulmonary Medicine*. 2018; 18(1): 1–9.
36. Wei Y, Zhang JJ, Li Z, Gow A, Chung KF, Hu M et al. Chronic exposure to air pollution particles increases the risk of obesity and metabolic syndrome: findings from a natural experiment in Beijing. *FASEB J*. 2016 Jun; 30(6): 2115-22.

37. Lasagni Vitar RM, Hvozda Arana AG, Janezic NS, Marchini T, Tau J, Martinefski M et al. Urban air pollution induces redox imbalance and epithelium hyperplasia in mice cornea. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2019; 384: 114770.
38. Yang HM, Ma JY, Castranova V, Ma JK. Effects of diesel exhaust particles on the release of interleukin-1 and tumor necrosis factor-alpha from rat alveolar macrophages. *Exp Lung Res.* 1997; 23(3): 269-84.
39. Li W, Wilker EH, Dorans KS, Rice MB, Schwartz J, Coull BA et al. Short-term exposure to air pollution and biomarkers of oxidative stress: the Framingham heart study. *J Am Heart Assoc.* 2016; 5(5): e002742.
40. Prada D, Zhong J, Colicino E, Zanobetti A, Schwartz J, Dagincourt N et al. Association of air particulate pollution with bone loss over time and bone fracture risk: analysis of data from two independent studies. *Lancet Planet Health.* 2017; 1(8): e337-e347.
41. Peters A, Nawrot TS, Baccarelli AA. Hallmarks of environmental insults. *Cell.* 2021; 184(6): 1455-68.
42. Rao X, Zhong J, Brook RD, Rajagopalan S. Effect of particulate matter air pollution on cardiovascular oxidative stress pathways. *Antioxid Redox Signal.* 2018; 28(9): 797-818.
43. Shao J, Wang Z, Yang T, Ying H, Zhang Y, Liu S. Bone regulates glucose metabolism as an endocrine organ through osteocalcin. *Int J Endocrinol.* 2015; 2015: 967673.
44. Chuang KJ, Chan CC, Su TC, Lee CT, Tang CS. The effect of urban air pollution on inflammation, oxidative stress, coagulation, and autonomic dysfunction in young adults. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 176(4): 370-6.
45. Chu YH, Kao SW, Tantoh DM, Ko PC, Lan SJ, Liaw YP. Association between fine particulate matter and oral cancer among Taiwanese men. *J Investig Med.* 2019; 67(1): 34-8.
46. Wu W, Jin Y, Carlsten C. Inflammatory health effects of indoor and outdoor particulate matter. *J Allergy Clin Immunol.* 2018; 141(3): 833-44.
47. Pizzino G, Irrera N, Cucinotta M et al. Oxidative stress: harms and benefits for human health. *Oxid Med Cell Longev.* 2017; 2017: 8416763.
48. Lodovici M, Bigagli E. Oxidative stress and air pollution exposure. *J Toxicol.* 2011; 2011: 487074.
49. Dupré-Crochet S, Erard M, Nüße O. ROS production in phagocytes: why, when, and where? *J Leukoc Biol.* 2013; 94(4): 657-70.
50. Babior BM. Phagocytes and oxidative stress. *Am J Med.* 2000; 109(1): 33-44.

51. Sies H, Jones DP. Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2020; 21(7): 363-83.
52. Davies MJ, Hawkins CL. The role of myeloperoxidase in biomolecule modification, chronic inflammation, and disease. *Antioxid Redox Signal.* 2020; 32(13): 957-81.
53. Aratani Y. Myeloperoxidase: Its role for host defense, inflammation, and neutrophil function. *Arch Biochem Biophys.* 2018; 640: 47-52.
54. Gomes DA, Pires JR, Zuza EP, Muscara MN, Herrera BS, Spolidorio LC et al. Myeloperoxidase as inflammatory marker of periodontal disease: experimental study in rats. *Immunol Invest.* 2009; 38(2): 117-22.
55. Aztatzi-Aguilar OG, Uribe-Ramírez M, Arias-Montaña JA, Barbier O, De Vizcaya-Ruiz A. Acute and subchronic exposure to air particulate matter induces expression of angiotensin and bradykinin-related genes in the lungs and heart: angiotensin-II type-I receptor as a molecular target of particulate matter exposure. *Part Fibre Toxicol.* 2015; 12: 17.
56. Li C, Fang D, Xu D, Wang B, Zhao S, Yan S et al. Main air pollutants and diabetes-associated mortality: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 2014; 171(5): R183-90.
57. Montes-Nieto R, Insenser M, Murri M, Fernández-Durán E, Ojeda-Ojeda M, Martínez-García MA et al. Plasma thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) in young adults: obesity increases fasting levels only in men whereas glucose ingestion, and not protein or lipid intake, increases postprandial concentrations regardless of sex and obesity. *Mol Nutr Food Res.* 2017; 61(11). doi: 10.1002/mnfr.201700425;
58. Tsai MC, Huang TL. Thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) is a state biomarker of oxidative stress in bipolar patients in a manic phase. *J Affect Disord.* 2015; 173: 22-6.
59. Carvalho JS, Ramadan D, Gonçalves VP, Maquera-Huacho PM, Assis RP, Lima TFO et al. Impact of citrus flavonoid supplementation on inflammation in lipopolysaccharide-induced periodontal disease in mice. *Food & Function.* 2021; 12: 5007-17.
60. Wang Y, Andrukhov O, Rausch-Fan X. Oxidative stress and antioxidant system in periodontitis. *Front Physiol.* 2017; 8: 910.
61. Mittal M, Siddiqui MR, Tran K, Reddy SP, Malik AB. Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury. *Antioxid Redox Signal.* 2014; 20(7): 1126-67.
62. Liu Y, Yan S, Poh K, Liu S, Iyoriobhe E, Sterling DA. Impact of air quality guidelines on COPD sufferers. *International Journal of COPD.* 2016; 11(1): 839–72.

63. Limaye VS, Knowlton K, Sarkar S, Ganguly PS, Pingle S, Dutta P et al. Development of ahmedabad's air information and response (air) plan to protect public health. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2018; 15(7).
64. Ghio AJ, Smith CB, Madden MC. Diesel exhaust particles and airway inflammation. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2012; 18(2): 144–50.
65. Gruzieva O, Merid SK, Gref A, Gajulapuri A, Lemonnier N, Ballereau S et al. Exposure to traffic-related air pollution and serum inflammatory cytokines in children. *Environ Health Perspect*. 2017; 125(6): 067007.
66. Tsai DH, Amyai N, Marques-Vidal P et al. Effects of particulate matter on inflammatory markers in the general adult population. *Part Fibre Toxicol*. 2012; 9: 24.
67. Thompson AM, Zanobetti A, Silverman F, Schwartz J, Coull B, Urch B et al. Baseline repeated measures from controlled human exposure studies: associations between ambient air pollution exposure and the systemic inflammatory biomarkers IL-6 and fibrinogen. *Environ Health Perspect*. 2010; 118(1): 120-4.
68. Van Eeden SF, Tan WC, Suwa T, Mukae H, Terashima T, Fujii T et al. Cytokines involved in the systemic inflammatory response induced by exposure to particulate matter air pollutants (PM₁₀). *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164(5): 826-30.
69. Gao N, Xu W, Ji J, Yang Y, Wang ST, Wang J et al. Lung function and systemic inflammation associated with short-term air pollution exposure in chronic obstructive pulmonary disease patients in Beijing, China. *Environ Health*. 2020; 19(1): 12.
70. Frew AJ, Salvi SS. Diesel exhaust particles and respiratory allergy. *Clin Exp Allergy*. 1997; 27(3): 237-9;
71. Salvi SS, Frew A, Holgate S. Is diesel exhaust a cause for increasing allergies? *Clinical and Experimental Allergy*. 1999; 29: 4-8;
72. Prada D, López G, Solleiro-Villavicencio H, Garcia-Cuellar C, Baccarelli AA. Molecular and cellular mechanisms linking air pollution and bone damage. *Environ Res*. 2020; 185: 109465.
73. Saha H, Mukherjee B, Bindhani B, Ray MR. Changes in RANKL and osteoprotegerin expression after chronic exposure to indoor air pollution as a result of cooking with biomass fuel. *J Appl Toxicol*. 2016; 36(7): 969-76.
74. Liu C, Fuertes E, Flexeder C, Hofbauer LC, Berdel D, Hoffmann B et al. Associations between ambient air pollution and bone turnover markers in 10-year old children: results from the GINIplus and LISAplus studies. *Int J Hyg Environ Health*. 2015; 218(1): 58-65.

75. Moser SC, van der Eerden BCJ. Osteocalcin - a versatile bone-derived hormone. *Front Endocrinol*. 2019; 9: 794.
76. Zoch ML, Clemens TL, Riddle RC. New insights into the biology of osteocalcin. *Bone*. 2016; 82: 42-9.
77. Udagawa N. Mechanisms involved in bone resorption. *Biogerontology*. 2002; 3(1-2): 79-83.
78. Teitelbaum SL. Bone resorption by osteoclasts. *Science*. 2000; 289(5484): 1504-8.
79. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: framework and proposal of a new classification and case definition. *J Periodontol*. 2018; 89 Suppl 1: S159-S172.
80. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the classification of periodontal and peri-implant diseases and conditions. *J Periodontol*. 2018; 89 Suppl 1: S173-S182.
81. Steffens JP, Marcantonio RAC. Classificação das doenças e condições periodontais e peri-implantares 2018: guia Prático e pontos-chave. *Rev Odontol UNESP*. 2018; 47(4): 189-97.
82. Ramadan DE, Hariyani N, Indrawati R, Ridwan RD, Diyatri I. Cytokines and chemokines in periodontitis. *Eur J Dent*. 2020; 14(3): 483-95.
83. Nazir MA. Prevalence of periodontal disease, its association with systemic diseases and prevention. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2017; 11(2): 72-80;
84. World Health Organization: Oral health. Geneva: WHO; 2021. [acesso 2021 set 24]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/oral-health>;
85. Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL Jr. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol*. 1998; 25(2): 134-44.
86. Nie L, Cai SY, Shao JZ, Chen J. Toll-like receptors, associated biological roles, and signaling networks in non-mammals. *Front Immunol*. 2018; 9: 1523.
87. Cekici A, Kantarci A, Hasturk H, Van Dyke TE. Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease. *Periodontol 2000*. 2014; 64(1): 57-80.
88. Graves DT, Li J, Cochran DL. Critical review in oral biology & medicine: inflammation and uncoupling as mechanisms of periodontal bone loss. *J Dent Res*. 2011; 90: 143-53.

89. Kinane DF, Preshaw PM, Loos BG. Host-response: understanding the cellular and molecular mechanisms of host-microbial interactions - consensus of the Seventh European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol*. 2011; 38: 44–8.
90. Szade A, Grochot-Przeczek A, Florczyk U, Jozkowicz A, Dulak J. Cellular and molecular mechanisms of inflammation-induced angiogenesis. *IUBMB Life*. 2015; 67(3): 145-59.
91. Sorsa T, Tjäderhane L, Salo T. Matrix metalloproteinases (MMPs) in oral diseases. *Oral Dis*. 2004; 10(6): 311-8.
92. Genco RJ, Borgnakke WS. Risk factors for periodontal disease. *Periodontol* 2000. 2013; 62(1): 59-94.
93. Trinh TT, Trinh TT, Le TT, Nguyen TDH, Tu BM. Temperature inversion and air pollution relationship, and its effects on human health in Hanoi City, Vietnam. *Environ Geochem Health*. 2019; 41(2): 929-37.
94. Van Dyke TE, van Winkelhoff AJ. Infection and inflammatory mechanisms. *J Clin Periodontol*. 2013; 40 Suppl 14: S1-7.