

PAOLO JOSÉ CESARE BISELLI

**Efeito da exposição à fumaça de cigarro e ao resíduo
de óleo diesel (ROFA) em pulmões de camundongos**

C57/BI6

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para a obtenção do
título de Doutor em Ciências

Área de Concentração: Emergências Clínicas

Orientador: Prof. Dr. Milton de Arruda Martins

São Paulo

2008

A Deus.

À minha filha e esposa, que me fazem seguir em frente.

À minha família, que me apóia incondicionalmente.

Agradecimentos

Ao Professor Milton, por saber ouvir, por ajudar-me a conduzir este trabalho para sua conclusão, por discutir minhas dúvidas, por me deixar e fazer pensar.

À Thaís Mauad, pelas incontáveis reuniões e checagens de lâminas.

Ao Professor Saldiva, pelas inúmeras provocações que me fizeram pensar mais e que permitiram melhorar muitos aspectos deste trabalho.

À Fernanda Lopes, que me ajudou em todos os passos deste trabalho, tornando-o possível.

À Dolores, que me ajudou muito no início e foi sempre muito gentil.

À Fernanda Arantes, que sempre esteve disponível para qualquer problema que aparecesse.

À Cristina e à Ângela, sempre muito competentes e dispostas a ajudar.

À Alessandra Choqueta, que me ajudou muito em várias discussões e na contagem das células epiteliais.

Ao Rodolfo, sempre animado, sempre disposto a discutir idéias novas.

Aos demais integrantes do LIM20, que conviveram comigo nestes anos e me ajudaram de inúmeras formas.

À Vivian, minha esposa, que me apoiou sempre, mesmo quando não concordava comigo.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2ª ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

1. Introdução.....	1
1.1 Definição	2
1.2 Epidemiologia.....	3
1.3 Fisiopatologia	5
1.3.1 Alteração mecânica pulmonar	5
1.3.2 Desequilíbrio protease antiprotease	6
1.3.3 Inflamação pulmonar	7
1.3.4 Mecanismos não inflamatórios	10
1.4 Histopatologia.....	12
1.5 Modelos animais	14
1.5.1 Modelos de DPOC.....	14
1.5.2 Modelos usando poluição	16
1.6 Medidas de enfisema e bronquite	17
2. Objetivos.....	20
3. Métodos.....	22
3.1 Animais.....	23
3.2 Exposição à suspensão de poluente (ROFA).....	24
3.3 Exposição à fumaça de cigarro	26
3.4 Avaliação da mecânica pulmonar.....	29
3.5 Histologia pulmonar – preparação.....	30
3.6 Imuno-histoquímica	31
3.7 Morfometria	32
3.8 Análise das células inflamatórias	34

3.9	Análise de fibras e estresse oxidativo	37
3.10	Parede da via aérea e células epiteliais	40
3.11	Análise estatística	41
4.	Resultados.....	42
4.1	Mecânica pulmonar	43
4.2	Histologia – medidas de enfisema pulmonar.....	45
4.3	Histologia – células inflamatória em parênquima	49
4.4	Histologia – análise das fibras elásticas e colágenas.....	51
4.5	Histologia – parede de via aérea e células epiteliais.....	53
4.6	Histologia – Análise do estresse oxidativo	57
5.	Discussão	58
5.1	Desenvolvimento do enfisema	60
5.2	Células inflamatórias	63
5.3	Mecânica pulmonar e alterações epiteliais.....	66
5.4	Remodelamento, estresse oxidativo e muco.....	69
5.5	Limitações do estudo	70
5.6	Considerações finais	72
6.	Conclusões	73
7.	Bibliografia.....	75

Lista de tabelas

Tabela 1 – Composição da ROFA HU analisada pelo método de ativação de nêutrons.....	25
Tabela 2 – Composição do cigarro marca Derby Vermelho, Souza Cruz....	28

Lista de figuras

Figura 1 – Esquema ilustrativo da caixa de exposição	27
Figura 2 – Esquema usado para a medição do Lm radial.....	34
Figura 3 – Exemplo de foto com espaço peribroncovascular	35
Figura 4 – Esquema da análise eletrônica das fibras colágenas e elásticas no parênquima pulmonar	38
Figura 5 – Esquema da análise eletrônica das fibras colágenas e elásticas em via aérea.....	39
Figura 6 – Mecânica pulmonar nos 4 grupos de exposição.....	44
Figura 7 – Fotografias das regiões central e periférica pulmonar de animais representando os 4 grupos analisados.....	46
Figura 8 – Histologia – Lm tradicional.....	47
Figura 9 – Histologia – Lm radial	48
Figura 10 – Macrófagos marcados com Mac-2 em parênquima pulmonar e no espaço peribroncovascular.....	49
Figura 11 – Neutrófilos marcados com anticorpos anti-neutrófilos de camundongos em parênquima pulmonar e no espaço peribroncovascular	50
Figura 12 – Macrófagos expressando MMP12 no parênquima pulmonar....	51
Figura 13 – Fibras elásticas e colágenas em parênquima pulmonar.....	52
Figura 14 – Fibras elásticas e colágenas na via aérea.....	52
Figura 15 – Exemplos de fotografias das regiões de via aérea e parênquima pulmonar.....	53

Figura 16 – Espessura da parede de via aérea medida de maneira automatizada	54
Figura 17 – Exemplos de vias aéreas fotografadas nas lâminas coradas com Picrossírius	55
Figura 18 – Análise das células epiteliais em microscópio óptico por contagem de pontos	56
Figura 19 – Análise do estresse oxidativo usando anti-Isoprostano 8	57

Lista de siglas

ANOVA	Análise de variância
DATASUS	Banco de dados do Sistema Único de Saúde
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
EGF	Fator de crescimento da epiderme
ENA78	Peptídeo epitelial ativador de neutrófilos
FEV1	Volume expiratório forçado em 1 segundo
FGFR	Receptor do fator de crescimento de fibroblastos
GM-CSF	Fator estimulador de colônia de macrófagos e granulócitos
GRO α	Oncogene relacionado ao crescimento α
Gtis	Resistência de tecidos
Htis	Elastância de tecidos
HU	Hospital Universitário da Universidade de São Paulo
law	Inertância da via aérea
IgG	Imunoglobulina
IL	Interleucinas
INCA	Instituto Nacional de Câncer
INF γ	Interferon γ
Lm	Intercepto linear médio
Lm radial	Intercepto linear médio medido a partir de uma distância da via aérea
LTB4	Leucotrieno B4
MCP1	Proteína quimiotática de macrófagos
MMP	Metaloproteinase de matriz

Gracias por visitar este Libro Electrónico

Puedes leer la versión completa de este libro electrónico en diferentes formatos:

- HTML(Gratis / Disponible a todos los usuarios)
- PDF / TXT(Disponible a miembros V.I.P. Los miembros con una membresía básica pueden acceder hasta 5 libros electrónicos en formato PDF/TXT durante el mes.)
- Epub y Mobipocket (Exclusivos para miembros V.I.P.)

Para descargar este libro completo, tan solo seleccione el formato deseado, abajo:

