

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**Gedaias Noronha da Silva**

**EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE TAURINA SOBRE ASPECTOS  
BIOQUÍMICOS, INFLAMATÓRIOS, HISTOLÓGICOS E COMPORTAMENTAIS  
EM RATOS EXPOSTOS À POLUIÇÃO ATMOSFÉRICA**

**UFCSPA**

**Universidade Federal de Ciências da Saúde  
de Porto Alegre**

**Porto Alegre**

**2025**

**Gedaias Noronha da Silva**

**EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE TAURINA SOBRE ASPECTOS  
BIOQUÍMICOS, INFLAMATÓRIOS, HISTOLÓGICOS E COMPORTAMENTAIS  
EM RATOS EXPOSTOS À POLUIÇÃO ATMOSFÉRICA**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Eliane Dallegrove

**Porto Alegre**

**2025**

### Catlogação na Publicação

Noronha da Silva, Gedaias

EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE TAURINA SOBRE ASPECTOS  
BIOQUÍMICOS, INFLAMATÓRIOS, HISTOLÓGICOS E  
COMPORTAMENTAIS EM RATOS EXPOSTOS À POLUIÇÃO  
ATMOSFÉRICA

/ Gedaias Noronha da Silva. - 2025.

75 f. : il., tab. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de  
Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-  
Graduação em Ciências da Saúde, 2025.

Orientador (a) : Eliane Dallegrave.

1. Residual Oil Fly Ash. 2. Material Particulado. 3.  
Estresse oxidative. 4. Neuroinflamação. I. Título

Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da UFCSPA com os dados fornecidos  
pelo(a) autor(a).

## **AGRADECIMENTOS**

Em primeiro lugar, expresso minha profunda gratidão à minha família pelo apoio incondicional e incentivo constante na busca dos meus objetivos acadêmicos.

À Professora Eliane Dallegrave, minha sincera gratidão pela orientação dedicada, pelos valiosos ensinamentos ao longo desses anos e pela oportunidade de integrar seu grupo de pesquisa. Sua expertise e comprometimento foram fundamentais para o desenvolvimento deste trabalho.

Aos colegas do Laboratório de Pesquisa em Toxicologia (LAPETOX/UFCSPA), agradeço pela colaboração, pelo ambiente de aprendizado e pelas trocas científicas que enriqueceram minha formação.

À Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA) e ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (PPGCS), pelo excelente ambiente acadêmico e infraestrutura que possibilitaram a realização desta pesquisa.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo financiamento e concessão da bolsa de mestrado, essencial para o desenvolvimento deste projeto.

Por fim, a todos que direta ou indiretamente contribuíram para esta jornada, meu eterno reconhecimento.

## RESUMO

**Introdução:** A poluição do ar, especialmente o material particulado fino (PM<sub>2,5</sub>), representa um risco significativo à saúde global. O *Residual Oil Fly Ash* (ROFA), um componente do PM<sub>2,5</sub>, destaca-se pelo potencial para induzir estresse oxidativo e inflamação em diversos tecidos. Em especial, o sistema nervoso central (SNC) é um alvo crítico, com o PM<sub>2,5</sub> associado a doenças neurodegenerativas, como o Alzheimer. A taurina, um aminoácido com propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, surge como uma estratégia promissora para mitigar esses efeitos.

**Objetivos:** Identificar os efeitos da taurina sobre aspectos bioquímicos, histológicos e neurocomportamentais de ratos subcronicamente expostos ao *Residual Oil Fly Ash* (ROFA).

**Metodologia:** Foram utilizados ratos Wistar machos (n = 32), mantidos em condições controladas, divididos em quatro grupos: controle, taurina, ROFA e taurina + ROFA. A taurina (400 mg/kg/dia) foi administrada por gavagem, enquanto o ROFA (250 µg/dia) foi administrado por instilação intranasal por 6 semanas. Dez dias antes da eutanásia, foram realizados os testes comportamentais (campo aberto, labirinto em cruz elevado e reconhecimento de objetos) e avaliação da função coclear por emissões otoacústicas (DPOAEs). Amostras de cérebro, pulmão, coração, fígado e rins foram coletadas para análises de estresse oxidativo (atividade de SOD, CAT e concentração de MDA), marcadores bioquímicos (ALT, AST, ureia, creatinina), inflamatórios (TNF-α e IL-1β) e histopatologia pulmonar. Os dados foram analisados estatisticamente com testes paramétricos e não paramétricos, considerando  $p \leq 0,05$  como significativo.

**Resultados:** No pulmão, a atividade da CAT foi menor nos grupos SalROFA e TauROFA em comparação com SalSal e TauSal ( $p = 0,0001$ ), enquanto a atividade da SOD não apresentou diferenças entre os grupos ( $p = 0,6538$ ). Os níveis de TBARS foram maiores no grupo SalROFA comparado ao SalSal ( $p = 0,0228$ ). No coração, a atividade da CAT foi menor no grupo TauSal em relação a SalROFA e TauROFA ( $p = 0,0037$ ), e a SOD foi maior no grupo SalSal comparado a SalROFA e TauROFA ( $p = 0,0058$ ), sem diferenças significativas nos níveis de TBARS ( $p = 0,0541$ ). No cérebro, a atividade da CAT foi menor no grupo TauROFA comparado a SalSal e SalROFA ( $p = 0,002$ ), e os níveis de TBARS foram maiores nos grupos TauROFA e SalROFA em relação ao SalSal ( $p = 0,0009$ ). No fígado, a atividade da CAT foi maior no grupo TauSal comparado ao SalSal ( $p = 0,0161$ ), e a SOD foi maior no TauSal em relação ao SalROFA ( $p = 0,0158$ ), com níveis de TBARS maiores no TauROFA comparado ao TauSal ( $p = 0,015$ ). Nos

marcadores bioquímicos, não houve diferenças significativas nos níveis de creatinina, ALT e AST ( $p > 0,05$ ), mas a ureia foi maior no grupo SalROFA comparado ao SalSal ( $p = 0,0015$ ). Nos marcadores inflamatórios, não houve diferenças significativas nos níveis plasmáticos de TNF- $\alpha$  ( $p = 0,0651$ ) e IL-1 $\beta$  ( $p = 0,7387$ ), mas no tecido cerebral, os níveis de TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$  foram maiores nos grupos SalROFA e TauROFA ( $p = 0,0019$  e  $p = 0,0017$ , respectivamente). Na análise histopatológica pulmonar, foi observado acúmulo de muco ( $p = 0,0008$ ), e degeneração epitelial brônquica nos grupos ROFA e Taurine+ROFA ( $p < 0,0001$ ). No teste de campo aberto, a distância total percorrida foi maior nos grupos SalROFA e TauROFA comparado ao SalSal ( $p = 0,0102$ ), e o número de cruzamentos periféricos foi maior no grupo SalROFA ( $p = 0,0322$ ). O tempo e a frequência de *rearings* foram maiores no grupo TauSal ( $p = 0,0172$  e  $p = 0,0041$ , respectivamente). No labirinto em cruz elevado e no teste de reconhecimento de objetos, não houve diferenças significativas. Na avaliação da função coclear, o grupo TauSal apresentou redução na amplitude das DPOAEs a 10 kHz na orelha esquerda ( $p = 0,028$ ).

**Conclusão:** A exposição subcrônica ao ROFA foi capaz de induzir estresse oxidativo em tecido cerebral, pulmonar e cardíaco. A taurina demonstrou efeitos protetores parciais contra o estresse oxidativo induzido pelo ROFA, modulando o sistema antioxidante, mas não preveniu a neuroinflamação ou as alterações comportamentais. Além disso, seu impacto na função auditiva sugere um papel complexo que necessita de mais investigações. Esses achados destacam a necessidade de estudos adicionais para entender melhor o potencial terapêutico da taurina e seus mecanismos de ação na mitigação da toxicidade induzida pela poluição do ar.

**Palavras-chave:** *Residual Oil Fly Ash*. Material Particulado. Estresse oxidativo. Neuroinflamação.

## ABSTRACT

**Introduction:** Air pollution, particularly fine particulate matter (PM<sub>2.5</sub>), poses a significant global health risk, with Residual Oil Fly Ash (ROFA) standing out due to its toxic composition and potential to induce oxidative stress and inflammation. The central nervous system (CNS) is a critical target, as PM<sub>2.5</sub> has been linked to neurodegenerative diseases such as Alzheimer's. Taurine, an amino acid with antioxidant and anti-inflammatory properties, emerges as a promising strategy to mitigate these effects. This study investigates the impacts of ROFA exposure and the protective potential of taurine on the CNS and other systems.

**Aim of study:** This study aimed to evaluate the effects of subchronic exposure to air pollution (ROFA, 250 µg/day for 6 weeks) on oxidative stress in the brain, lungs, heart, and liver, as well as on neuroinflammation, behavior, and auditory function in rats supplemented with taurine (400 mg/kg/day). Specifically, it sought to assess the impact of ROFA exposure and taurine supplementation on antioxidant enzyme activity (SOD and CAT), lipid peroxidation (MDA levels), inflammatory markers (TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$ ), histological changes, cochlear function, and behavioral outcomes using tests such as open field, elevated plus maze, and object recognition. The study aims to elucidate the protective potential of taurine against the adverse effects of air pollution.

**Methods:** Male Wistar rats (n = 32) were maintained under controlled conditions and divided into four groups: SalSal (control), TauSal (taurine), SalROFA (ROFA), and TauROFA (taurine + ROFA). Taurine (400 mg/kg/day) was administered via gavage, while ROFA (250 µg/day) was intranasally instilled for 6 weeks. After 10 days of behavioral testing (open field, elevated plus maze, and object recognition) and cochlear function assessment using distortion product otoacoustic emissions (DPOAEs), the animals were euthanized. Samples of the brain, lungs, heart, liver, and kidneys were collected for analyses of oxidative stress (SOD and CAT activity, MDA levels), biochemical markers (ALT, AST, urea, creatinine), inflammatory markers (TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$ ), and histopathology. Data were statistically analyzed using parametric and non-parametric tests, with  $p \leq 0.05$  considered significant.

**Results:** In the lungs, CAT activity was lower in the SalROFA and TauROFA groups compared to SalSal and TauSal ( $p = 0.0001$ ), while SOD activity showed no differences between groups ( $p = 0,6538$ ). TBARS levels were higher in the SalROFA group compared to SalSal ( $p = 0.0228$ ). In the heart, CAT activity was lower in the TauSal group compared to SalROFA and TauROFA ( $p = 0.0037$ ), and SOD activity was higher in the SalSal group compared to SalROFA

and TauROFA ( $p = 0.0058$ ), with no significant differences in TBARS levels ( $p = 0.0541$ ). In the brain, CAT activity was lower in the TauROFA group compared to SalSal and SalROFA ( $p = 0.002$ ), and TBARS levels were higher in the TauROFA and SalROFA groups compared to SalSal ( $p = 0.0009$ ). In the liver, CAT activity was higher in the TauSal group compared to SalSal ( $p = 0.0161$ ), and SOD activity was higher in TauSal compared to SalROFA ( $p = 0.0158$ ), with TBARS levels higher in TauROFA compared to TauSal ( $p = 0.015$ ). Biochemical markers showed no significant differences in creatinine, ALT, and AST levels ( $p > 0.05$ ), but urea levels were higher in the SalROFA group compared to SalSal ( $p = 0.0015$ ). Inflammatory markers showed no significant differences in plasma TNF- $\alpha$  ( $p = 0.0651$ ) and IL-1 $\beta$  ( $p = 0.7387$ ), but in brain tissue, TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  levels were higher in the SalROFA and TauROFA groups ( $p = 0.0019$  and  $p = 0.0017$ , respectively). Histopathological analysis revealed mucus accumulation in both the ROFA and Taurine+ROFA groups ( $p = 0.0008$ ), along with bronchiolar epithelial degeneration ( $p < 0.0001$ ). In the open field test, total distance traveled was higher in the SalROFA and TauROFA groups compared to SalSal ( $p = 0.0102$ ), and peripheral line crossings were higher in the SalROFA group ( $p = 0.0322$ ). Rearing time and frequency were higher in the TauSal group ( $p = 0.0172$  and  $p = 0.0041$ , respectively). No significant differences were observed in the elevated plus maze and object recognition tests. In cochlear function assessment, the TauSal group showed reduced DPOAE amplitude at 10 kHz in the left ear ( $p = 0.028$ ).

**Conclusion:** Subchronic exposure to ROFA induces oxidative stress and inflammatory responses across neuronal, respiratory and cardiovascular structures, while taurine supplementation exhibits partial protective effects against ROFA-induced oxidative stress by modulating the antioxidant system but did not fully prevent neuroinflammation or behavioral changes. Additionally, it showed a negative effect on hearing, possibly dose dependent. These findings highlight the need for further studies on taurine's therapeutic potential and its mechanisms of action in mitigating air pollution-induced toxicity.

**Keywords:** Residual Oil Fly Ash. Particulate matter. Oxidative stress. Neuroinflammation.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AF	Atividade Física
ALT	Alanina Aminotransferase
AST	Aspartato Aminotransferase
BDNF	Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro
BNC	Bilirrubina Não Conjugada
CAT	Catalase
CFMV	Conselho Federal de Medicina Veterinária
CO	Monóxido de Carbono
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
DPOAE	Emissões Otoacústicas por Produto de Distorção
EROs	Espécies Reativas de Oxigênio
GFAP	Proteína Fibrilar Ácida Glial
GPx	Glutathione Peroxidase
HBE	Células Epiteliais Bronquiais Humanas
HSP70	Proteína de Choque Térmico 70
IARC	Agência Internacional de Pesquisa em Câncer
IFN- $\alpha$	Interferon-alfa
IFN- $\gamma$	Interferon-gama
IL-1 $\beta$	Interleucina-1 beta
IL-4	Interleucina-4
IL-5	Interleucina-5
IL-6	Interleucina-6
IL-8	Interleucina-8

IL-10	Interleucina-10
IL-17	Interleucina-17
IL-21	Interleucina-21
iNOS	Sintase de Óxido Nítrico Induzível
MDA	Malondialdeído
MP	Material Particulado
MP2,5	Material Particulado com diâmetro $\leq 2,5 \mu\text{m}$
MP10	Material Particulado com diâmetro $\leq 10 \mu\text{m}$
NF- $\kappa$ B	Fator Nuclear Kappa B
NK	Células Natural Killer
NLRP3	Inflamassoma NLRP3
NO	Óxido Nítrico
NO <sub>2</sub>	Dióxido de Nitrogênio
O <sub>3</sub>	Ozônio
OMS	Organização Mundial da Saúde
ROFA	<i>Residual Oil Fly Ash</i>
SIIM	<i>Systemic Inflammation-Induced Multimorbidity</i> (Multimorbidade Induzida por Inflamação Sistêmica)
SNC	Sistema Nervoso Central
SO <sub>2</sub>	Dióxido de Enxofre
SOD	Superóxido Dismutase
STZ	Estreptozotocina
TBARS	Substâncias Reativas ao Ácido Tiobarbitúrico
Th1	Células T Helper Tipo 1
Th2	Células T Helper Tipo 2

Th17	Células T Helper Tipo 17
TNF- $\alpha$	Fator de Necrose Tumoral-alfa
Tregs	Células T Regulatórias
VEGF	Fator de Crescimento do Endotélio Vascular
WHO	Organização Mundial da Saúde (do inglês <i>World Health Organization</i> )

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b>	12
<b>1.1. Poluição do ar</b>	12
<b>1.1.1. <i>Residual Oil Fly Ash</i> (ROFA)</b>	12
<b>1.2. Poluição atmosférica e estresse oxidativo</b>	13
<b>1.3. Poluição atmosférica e inflamação</b>	15
<b>1.4. Efeitos dos poluentes atmosféricos na saúde</b>	17
<b>1.5. O aminoácido taurina</b>	17
<b>1.5.1. Papel antioxidante da taurina</b>	17
<b>1.5.2. Taurina e audição</b>	19
<b>1.6. Modelos animais na avaliação de toxicidade</b>	21
<b>2. JUSTIFICATIVA</b>	23
<b>3. OBJETIVOS</b>	24
<b>3.1. Objetivo geral</b>	24
<b>3.2. Objetivos específicos</b>	24
<b>4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	25
<b>5. ARTIGO CIENTÍFICO</b>	36
<b>6. CONCLUSÃO</b>	37
<b>7. ANEXOS</b>	38
<b>7.1. ANEXO I Material Suplementar</b>	38
<b>7.2. ANEXO II. Carta de Aprovação da CEUA</b>	39

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1. Poluição do ar

A poluição do ar é caracterizada pela presença de substâncias químicas, físicas ou biológicas suspensas na atmosfera, podendo ter origem natural (como erupções vulcânicas e tempestades de areia) ou antropogênica (como emissões industriais e de veículos). As principais fontes antropogênicas incluem a queima de combustíveis fósseis, processos industriais e transporte (SHADDICK et al., 2020).

Dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) indicam que 99% da população global vive em áreas onde os níveis de poluição excedem os limites recomendados, com mais de 4 milhões de mortes anuais atribuídas à poluição do ar ambiente (WHO, 2025). Os poluentes mais preocupantes incluem material particulado (MP), ozônio (O<sub>3</sub>), dióxido de nitrogênio (NO<sub>2</sub>), dióxido de enxofre (SO<sub>2</sub>) e monóxido de carbono (CO), sendo o MP<sub>2,5</sub> classificado como carcinogênico pelo Grupo 1 da Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC, 2013).

O material particulado (MP) é um poluente heterogêneo composto por partículas sólidas e líquidas suspensas no ar, classificadas por tamanho em MP<sub>10</sub> ( $\leq 10 \mu\text{m}$ ), MP<sub>2,5</sub> ( $\leq 2,5 \mu\text{m}$ ) e partículas ultrafinas ( $\leq 0,1 \mu\text{m}$ ). Essas partículas podem penetrar no trato respiratório e chegar até a corrente sanguínea, causando uma ampla gama de efeitos adversos à saúde (MANISALIDIS et al., 2020).

#### 1.1.1. *Residual Oil Fly Ash* (ROFA)

O *Residual Oil Fly Ash* (ROFA) é um subproduto da combustão de óleo e constitui um componente significativo da poluição atmosférica por material particulado (MP). Este material contém diversos metais, como vanádio, níquel e ferro, que contribuem para seus potenciais riscos à saúde. A presença desses metais, especialmente o vanádio, está diretamente associada a mecanismos de toxicidade que afetam o sistema respiratório e imunológico (JIANG et al., 2000).

Os efeitos prejudiciais da ROFA são majoritariamente atribuídos aos seus componentes metálicos, que podem ser absorvidos pelo organismo e desencadear estresse oxidativo. Esse processo ocorre principalmente pela geração de espécies reativas de oxigênio (EROs), que reduzem os níveis de antioxidantes celulares, como a glutatona, resultando em citotoxicidade e inflamação no trato respiratório (DYE et al., 1997; GHIO et al., 2002; JIANG et al., 2000). O

vanádio, em particular, destaca-se como um dos principais responsáveis por esses processos oxidativos, devido à sua capacidade de catalisar reações que levam ao dano celular.

Além do estresse oxidativo, a exposição à ROFA pode induzir lesão pulmonar aguda, caracterizada por inflamação e aumento da hiper-reatividade brônquica. Esse fenômeno é evidenciado pelo recrutamento de células inflamatórias, como neutrófilos, eosinófilos e monócitos, para o trato respiratório, bem como pelo aumento das concentrações de citocinas pró-inflamatórias, como IL-4 e IL-5 (GAVETT et al., 1997, 1999; KEVIN L. DREHER, 1997; LAMBERT et al., 2000). A presença de metais de transição solúveis no ROFA desempenha um papel crucial na mediação dessas respostas inflamatórias (KEVIN L. DREHER, 1997; LAMBERT et al., 2000), reforçando seu potencial como agente agravante de doenças respiratórias.

Outro aspecto preocupante é o potencial do ROFA em agravar a sensibilização alérgica, especialmente em indivíduos com condições pré-existentes, como a asma. Estudos em modelos animais demonstraram que o ROFA pode amplificar as respostas alérgicas ao aumentar a produção de citocinas do perfil Th2 e promover o recrutamento de eosinófilos, exacerbando a hiper-responsividade brônquica (GAVETT et al., 1999; LAMBERT et al., 1999, 2000). Esses achados sugerem que o ROFA pode atuar como um adjuvante, intensificando a resposta imune a alérgenos comuns, como os ácaros da poeira doméstica (LAMBERT et al., 1999, 2000).

Além dos efeitos inflamatórios e alérgicos, a exposição ao ROFA está associada ao comprometimento dos mecanismos de defesa pulmonar, aumentando a suscetibilidade a infecções respiratórias. Estudos em modelos animais mostraram que a pré-exposição ao ROFA atrasou a depuração de patógenos bacterianos dos pulmões e suprimiu a função dos macrófagos alveolares, particularmente a produção de óxido nítrico, um componente essencial para a eliminação de microrganismos (ANTONINI, 2002). Esses resultados indicam que o ROFA pode prejudicar a resposta imunológica, elevando o risco de infecções do trato respiratório (ANTONINI, 2002).

## **1.2. Poluição atmosférica e estresse oxidativo**

A geração de radicais livres, como superóxido, peróxido de hidrogênio, hidroxilas e peroxinitritos, ocorre principalmente nas mitocôndrias, membranas celulares e citoplasma, sendo a cadeia respiratória a principal fonte dessas espécies reativas. Essas reações podem ser catalisadas por íons metálicos, como ferro e cobre, que favorecem a formação de radicais livres

(BARBOSA et al., 2010). Para manter a homeostase celular, é fundamental um equilíbrio entre a produção e a eliminação desses radicais, uma vez que seu acúmulo pode causar danos às moléculas estruturais celulares.

Para minimizar esses efeitos, o organismo conta com o sistema de defesa antioxidante, dividido em enzimático e não enzimático. O sistema enzimático inclui enzimas como Superóxido Dismutase (SOD), Catalase (CAT) e Glutathione Peroxidase (GPx), enquanto o sistema não enzimático abrange compostos antioxidantes de origem dietética, como ácido ascórbico (vitamina C),  $\alpha$ -tocoferol (vitamina E),  $\beta$ -caroteno, zinco e manganês, que podem atuar como cofatores para as enzimas antioxidantes (BARBOSA et al., 2010). No entanto, a exposição a poluentes atmosféricos, como ozônio ( $O_3$ ), dióxido de nitrogênio ( $NO_2$ ) e material particulado (MP), pode desregular esse sistema, gerando um excesso de espécies reativas de oxigênio (EROs) e ativando vias inflamatórias inflamatória (MUDWAY; KELLY; HOLGATE, 2020).

A exposição a poluentes atmosféricos tem sido amplamente associada ao aumento do estresse oxidativo em diversos tecidos, configurando um mecanismo fundamental para o desenvolvimento de doenças pulmonares, cardiovasculares, metabólicas e neurodegenerativas (BROOK et al., 2010; RAJAGOPALAN; BROOK, 2012). O material particulado (MP), ao ser inalado, gera um excesso de espécies reativas de oxigênio (EROs), promovendo um ambiente oxidativo que leva à ativação de vias inflamatórias e consequente morte celular (VILAS-BOAS et al., 2024). A presença crônica de EROs, associada a mediadores inflamatórios, compromete a homeostasia celular, resultando em danos ao DNA e modificações epigenéticas, as quais podem desencadear alterações fenotípicas de longo prazo e aumentar a suscetibilidade a diversas patologias (BRETON; MARUTANI, 2014).

A literatura científica aponta que o estresse oxidativo e a inflamação são os principais mecanismos subjacentes às doenças induzidas pela poluição atmosférica. Esses processos são caracterizados pelo aumento de espécies reativas de oxigênio (ERO) e pela elevação de citocinas pró-inflamatórias (CHEN; ZHONG, 2014; GANGWAR et al., 2020; HAHAD et al., 2020). Os poluentes atmosféricos, como o ozônio ( $O_3$ ), o dióxido de nitrogênio ( $NO_2$ ) e o material particulado (MP), são potenciais desreguladores do sistema antioxidante. O  $O_3$  é um gás altamente oxidante, enquanto o  $NO_2$  atua como um radical livre. Já o MP é uma mistura complexa que pode conter catalisadores redox, exacerbando a produção de radicais livres (MUDWAY; KELLY; HOLGATE, 2020). Esses poluentes podem causar danos ao endotélio vascular, desequilibrando a reciclagem de óxido nítrico (NO), um radical livre com funções

vasodilatadoras, antitrombóticas e anti-inflamatórias. A desregulação do NO contribui para o desenvolvimento de problemas cardiovasculares (HAHAD et al., 2020).

Evidências experimentais reforçam a relação entre poluição atmosférica e estresse oxidativo. O estudo realizado por HAJIPOUR et al., (2020) demonstrou que ratos expostos ao MP apresentaram maior concentração de TNF- $\alpha$  (marcador pró-inflamatório) e menor concentração de IL-10 (mediador anti-inflamatório) no tecido cerebral, além de aumento na peroxidação lipídica e redução na atividade da enzima GPx. Esses achados indicam um aumento significativo do estresse oxidativo em comparação ao grupo controle.

Diante dessas evidências, estudos em modelos animais e em humanos, tem proposto diversos mecanismos pelos quais a poluição atmosférica afeta o sistema nervoso central (SNC), incluindo alterações celulares, moleculares e desequilíbrios no sistema redox e na resposta inflamatória (MUDWAY; KELLY; HOLGATE, 2020). Esses *insights* destacam a necessidade de estratégias para mitigar os efeitos da poluição do ar na saúde humana.

### **1.3. Poluição atmosférica e inflamação**

Os poluentes atmosféricos desencadeiam uma resposta inflamatória aguda e crônica, mediada pela ativação de vias de sinalização pró-inflamatórias, como a via do fator nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B) e a produção de citocinas inflamatórias, como TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8 e IL-1 $\beta$  (BROOK et al., 2010). Estudos *in vitro* demonstraram que a exposição de células epiteliais bronquiais humanas a MP<sub>2,5</sub> induz a liberação de espécies reativas de oxigênio (EROs), que ativam o inflamassoma NLRP3, um complexo proteico envolvido na resposta imune inata (DOSTERT et al., 2008).

MA et al., (2017) demonstraram que o MP<sub>2,5</sub> aumenta a expressão de citocinas como IFN- $\gamma$ , IL-10, IL-17 e IL-21 em células T CD4<sup>+</sup> e CD8<sup>+</sup>, de forma dependente de macrófagos, que mantêm efeitos pró-inflamatórios duradouros mesmo após a remoção do MP<sub>2,5</sub>. Além disso, o estudo mostrou que as células T estimuladas por MP<sub>2,5</sub> aumentaram a expressão de granzimas A e B, moléculas citotóxicas que induziram a morte de células epiteliais bronquiais (HBE) (MA et al., 2017).

Em modelos animais, a exposição crônica à poluição atmosférica tem sido associada ao desenvolvimento de doenças inflamatórias pulmonares, como asma e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Um estudo com ratos submetidos à exposição subcrônica ao MP<sub>2,5</sub> evidenciou a presença de infiltrados inflamatórios, predominantemente macrófagos, nos tecidos

pulmonares, além de elevação nos níveis de IL-6, IL-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$  no lavado broncoalveolar (REN et al., 2020). Além disso, a exposição a poluentes atmosféricos é capaz de modular a resposta imune adaptativa, reduzindo a atividade de células T regulatórias (Tregs) e aumentando a polarização de células T helper tipo 1 (Th1), Th2 e Th17, o que está associado à patogênese de doenças autoimunes e inflamatórias (PIAO et al., 2023; PIERDOMINICI et al., 2014; ZHAO et al., 2019). Além disso, no trabalho de MÜLLER et al., (2013), o material particulado foi capaz de modificar a função das células Natural Killer (NK), reduzindo sua habilidade em exterminar células infectadas por vírus, o que pode levar a uma maior susceptibilidade a infecções.

Em humanos, estudos epidemiológicos têm demonstrado uma associação consistente entre a exposição à poluição atmosférica e o aumento da incidência de doenças cardiovasculares e respiratórias (HAMANAKA; MUTLU, 2018; LUBNER et al., 2024). O estudo de coorte China *Multi-Ethnic Cohort*, com 72.172 participantes, observou que a exposição a longo prazo a material particulado está associada a um maior risco de SIIM (*Systemic Inflammation-Induced Multimorbidity*), definida como a presença de duas ou mais doenças crônicas relacionadas à inflamação sistêmica. Além disso, o estudo destacou que a atividade física (AF) pode modular esses efeitos, com indivíduos que praticam baixos volumes de AF e são expostos a altos níveis de poluição apresentando maior risco de SIIM em comparação com aqueles que praticam altos volumes de AF e são expostos a baixos níveis de poluição (LI et al., 2023). Corroborando com esses achados, no trabalho de MARMETT et al., (2023), jovens saudáveis com alta aptidão física e menor exposição ao O<sub>3</sub> apresentaram maior atividade da catalase (CAT), menores níveis de TBARS (marcador de estresse oxidativo) e IL-1 $\beta$  (mediador inflamatório), além de maior concentração de IL-10 (anti-inflamatório) e HSP70 (proteína de choque térmico). Esses achados sugerem que, embora a atividade física em ambientes poluídos possa aumentar a exposição a poluentes como o O<sub>3</sub>, a alta aptidão física ainda confere benefícios significativos, como a melhoria do sistema de defesa antioxidante e a redução da toxicidade pulmonar (MARMETT et al., 2023). Esses achados reforçam a importância da atividade física como estratégia para mitigar os efeitos da poluição atmosférica na saúde, especialmente em regiões com altos níveis de poluentes.

Os mecanismos pelos quais a poluição atmosférica induz inflamação e desregulação imunológica são complexos e multifatoriais. Além da geração de EROs e ativação de vias inflamatórias, a poluição pode alterar a microbiota pulmonar e intestinal, modulando indiretamente a resposta imune (FENG et al., 2020; LIU et al., 2024; MOUSAVI et al., 2022).

Adicionalmente, a exposição a poluentes pode induzir modificações epigenéticas, como metilação do DNA e modificações de histonas, que regulam a expressão de genes envolvidos na inflamação e na resposta imune (BRETON; MARUTANI, 2014; JI et al., 2016). Portanto, a compreensão desses mecanismos é crucial para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas e políticas públicas que visem mitigar os efeitos da poluição atmosférica na saúde humana.

#### **1.4. Efeitos dos poluentes atmosféricos na saúde**

Estudos epidemiológicos e experimentais relacionam a exposição aos poluentes atmosféricos ao aumento de mortalidade e morbidade por doenças respiratórias, cardiovasculares e neurológicas. DOCKERY et al., (1993) e POPE et al., (2019) destacam o impacto do MP em doenças cardíacas e pulmonares, enquanto pesquisas mais recentes sugerem associações com desfechos neurológicos, como declínio cognitivo e maior risco de doenças neurodegenerativas, incluindo Alzheimer e Parkinson, além de aumento em transtornos psiquiátricos como ansiedade e depressão (BABADJOUNI et al., 2017; DE PRADO BERT et al., 2018; HAGHANI et al., 2020; YUAN et al., 2023; ZUNDEL et al., 2022).

Além disso, dados de YANG et al. (2022) mostram que as mortes por câncer de pulmão atribuíveis ao MP dobraram nas últimas três décadas, reforçando a relevância do problema como uma questão de saúde pública global.

#### **1.5. O aminoácido taurina**

O aminoácido não-essencial taurina, ou ácido 2-aminoetanossulfônico, é abundante no reino animal, especialmente em mamíferos. Dentre suas várias ações biológicas, pode-se citar: manutenção de fotorreceptores da retina, síntese de sais biliares, motilidade espermática, estabilização de membranas celulares, osmorregulação, homeostase do cálcio, e neuromodulação (HUXTABLE, 1992).

Há cada vez mais estudos evidenciando o papel protetor da taurina no desenvolvimento de patologias, especialmente neurológicas e cardiovasculares, além do próprio processo de senescência (BALIOU et al., 2021; BARBEAU, 2019; MARLES et al., 2010; SCHAFFER; KIM, 2018; SINGH et al., 2023).

##### **1.5.1. Papel antioxidante da taurina**

A taurina tem sido amplamente estudada como um potencial agente farmacológico devido às suas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias. Em modelo *in vitro*, diferentes

concentrações do aminoácido (15 mM, 30 mM, 60 mM) demonstraram significativa capacidade de *scavenging* de espécies reativas de oxigênio (EROs) e de nitrogênio, evidenciando seu papel como um importante marcador intracelular antioxidante (OLIVEIRA et al., 2010).

No contexto de doenças neurodegenerativas e desordens do sistema nervoso central (SNC), a taurina tem se destacado por sua ação neuroprotetora. Em um estudo conduzido por AGCA et al., (2014), observou-se que o tratamento com taurina (20 mg/mL na água) reduziu a expressão do fator de transcrição NF- $\kappa$ B no cérebro de ratos com diabetes induzida por estreptozotocina (STZ), indicando um efeito anti-inflamatório e antioxidante. Além disso, pesquisas demonstram que a taurina exerce efeitos neuroprotetores em diferentes modelos animais de Alzheimer, Parkinson e Huntington (BHAT et al., 2020).

Corroborando esses achados, PATEL et al., (2016) verificaram que a administração de taurina (1,2; 2,4; 3,6 mM/kg) aumentou significativamente a atividade das enzimas antioxidantes Superóxido Dismutase (SOD), Catalase (CAT) e Glutathione Peroxidase (GPx) na medula espinhal, córtex e tronco cerebral de modelos animais diabéticos. Esse efeito reforça seu papel na modulação do sistema antioxidante celular. De maneira semelhante, JONG; AZUMA; SCHAFFER, (2012) demonstraram que a taurina pode modular a síntese proteica mitocondrial, aumentando a atividade da cadeia transportadora de elétrons e protegendo as mitocôndrias contra a geração excessiva de superóxido, um importante fator no estresse oxidativo.

Além disso, a taurina mostrou benefícios em situações de trauma neurológico. No estudo de SU et al., (2014), a administração intravenosa de taurina (200 mg/kg) durante sete dias após um traumatismo craniano promoveu melhora na recuperação tecidual. Esse efeito foi associado à redução da expressão da proteína fibrilar ácida glial (GFAP), bem como à diminuição dos níveis de citocinas inflamatórias, incluindo IFN- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e TNF- $\alpha$ , evidenciando seu potencial anti-inflamatório.

Diante dos estudos apresentados, fica evidente que a taurina desempenha um papel crucial na modulação do sistema antioxidante celular. Seus efeitos podem ocorrer por diferentes mecanismos, incluindo ação direta como *scavenger* de EROs, aumento da atividade de enzimas antioxidantes e regulação da expressão de proteínas envolvidas em processos inflamatórios e de estresse oxidativo. Esses achados reforçam o potencial terapêutico da taurina em diversas condições associadas ao desequilíbrio redox e inflamação.

### 1.5.2. Taurina e audição

A taurina tem um papel importante no desenvolvimento e manutenção do sistema nervoso, especialmente no sistema auditivo (PERLMAN, 1989; TYSON et al., 1989; WU; PRENTICE, 2010). No estudo de DHILLON et al., (1998), observou-se que a suplementação de taurina (4,5 mg/100 mL) em recém-nascidos esteve associada a uma melhora na função auditiva, sugerindo seu papel na maturação do sistema auditivo.

A taurina demonstrou estimular a proliferação e diferenciação de células tronco neurais da cóclea, melhorando significativamente a densidade e morfologia de neurônios espirais do gânglio, por meio da ativação da via de sinalização Sonic Hedgehog (HUANG et al., 2019).

Seu caráter neurotrófico também foi observado no trabalho de RAK et al., (2014), que demonstrou efeitos neuromoduladores significativos sobre as células do sistema auditivo, especificamente em relação à sobrevivência celular e ao crescimento de neuritos, com efeito comparável a fatores neurotróficos como BDNF e NT-3, o que sugere seu potencial terapêutico de neuroproteção em casos de perda auditiva neurosensorial.

A taurina demonstrou promover a diferenciação de neurônios excitatórios glutamérgicos em detrimento dos neurônios inibitórios GABAérgicos, aumentando a excitabilidade do sistema auditivo, o que pode melhorar o processamento e a sensibilidade auditivas (WANG et al., 2015).

O trabalho de KAY; DAVIES, (1990) indica que a suplementação de taurina (100 mg/kg/dia, i.p. associado à solução 200 mg/mL substituindo a água) pode agravar os efeitos ototóxicos da neomicina. Nesse estudo com cobaias, a administração simultânea de taurina e neomicina resultou em um aumento ainda maior nos limiares auditivos em comparação com o uso isolado neomicina, sugerindo que a taurina pode potencializar a ototoxicidade desse fármaco.

Por outro lado, a taurina demonstrou efeitos protetores contra a ototoxicidade induzida pela gentamicina. Em um estudo com cobaias, o pré-tratamento com taurina (400 mg/kg/dia, i.p., por 5 dias) preveniu danos auditivos causados pela gentamicina e furosemida (LIU; CHI; GAO, 2008a). Esse efeito protetor, observado por LIU; CHI; GAO, (2008a) é atribuído à redução da expressão da sintase de óxido nítrico induzível (iNOS) na cóclea, um mecanismo semelhante ao da aminoguanidina, um inibidor seletivo da iNOS.

Além disso, a taurina também influencia a homeostase do cálcio nos neurônios do gânglio espiral da cóclea. Ela pode aumentar a concentração de cálcio intracelular por meio dos canais

de cálcio do tipo L e contrariar a inibição da elevação do cálcio induzida pela gentamicina. (LIU; CHI; GAO, 2008b). Isso sugere que a capacidade da taurina de modular o influxo de cálcio pode desempenhar um papel em seus efeitos protetores contra a ototoxicidade.

No trabalho de YE et al., (2013), observou-se que taurina (400 mg/kg/dia, i.p., por 5 dias) limitou os danos neurais no sistema auditivo de cobaias com icterícia neonatal, em consonância com o estudo de ZHANG; YANG; GAO, (2010), o qual demonstrou que, em condições *in vitro*, a taurina foi capaz de proteger neurônios contra a neurotoxicidade induzida pela bilirrubina não conjugada (BNC). Esse efeito neuroprotetor ocorreu por meio da manutenção da homeostase do cálcio intracelular, da integridade da membrana e da função mitocondrial, o que resultou na prevenção da apoptose em culturas primárias de neurônios.

Em síntese, a taurina desempenha um papel crucial no desenvolvimento, manutenção e proteção do sistema auditivo, atuando como um agente neurotrófico e neuromodulador. Sua capacidade de estimular a proliferação e diferenciação de células-tronco neurais, além de modular a excitabilidade neuronal, reforça seu potencial terapêutico em casos de perda auditiva neurossensorial. No entanto, seus efeitos variam conforme o contexto, podendo tanto proteger contra a ototoxicidade induzida por gentamicina e bilirrubina quanto potencializar os danos causados por neomicina. Essas descobertas destacam a complexidade da ação da taurina e a necessidade de mais estudos para explorar plenamente seu potencial clínico, visando aplicações seguras e eficazes na saúde auditiva.

## 1.6. Modelos animais na avaliação de toxicidade

Os modelos animais têm sido amplamente utilizados para investigar os efeitos de poluentes atmosféricos em sistemas biológicos, permitindo a análise detalhada de danos oxidativos, inflamação e alterações comportamentais. Estudos anteriores realizados no Laboratório de Poluição Atmosférica da UFCSPA demonstraram que a instilação nasal de ROFA (*Residual Oil Fly Ash*) em ratos induz estresse oxidativo nos tecidos cardíaco e nervoso, sendo mensurados por meio da atividade enzimática de catalase (CAT) e superóxido dismutase (SOD), além de índices de peroxidação lipídica (DAMIANI et al., 2012; ZANCHI et al., 2008a). Adicionalmente, alterações comportamentais associadas ao estresse oxidativo no sistema nervoso central foram evidenciadas (ZANCHI et al., 2008a). Este modelo serviu de base para investigações sobre possíveis estratégias protetoras, como a suplementação com taurina.

Exposições crônicas ao ROFA em doses de 50 µg a 250 µg não resultaram em danos oxidativos significativos nos pulmões de ratos nem em aumentos na atividade de SOD e CAT pulmonares em estudos prévios (DAMIANI et al., 2012; MARMETT et al., 2018), já no trabalho de Zanchi et al. (2008), a exposição crônica ao ROFA na dose de 20 µg foi capaz de gerar alterações comportamentais e aumentar a peroxidação lipídica em estruturas como o estriado e o cerebelo, evidenciando que partículas inaladas podem impactar o sistema nervoso central. Somado a isso, há uma crescente evidência de que exposições subcrônicas a xenobióticos como pesticidas, podem levar a efeitos ototóxicos, observados por alterações nas Emissões Otoacústicas por Produto de Distorção (EOAPD) (CUNHA et al., 2020; REIS et al., 2022a, 2022b). Esses achados reforçam a necessidade de explorar os impactos de poluentes específicos, como o ROFA, sobre o sistema nervoso central e audição.

Além disso, alterações morfológicas e histológicas induzidas por poluentes atmosféricos foram relatadas em diversos órgãos. Por exemplo, (BERNARDI et al., 2021) observaram mudanças significativas no córtex cerebral de ratos expostos cronicamente à poluição do ar, enquanto (SAIDU et al., 2018) identificaram lesões histológicas no fígado e coração de ratos recém-nascidos expostos a contaminantes ambientais. Esses resultados sugerem que, embora doses agudas elevadas gerem respostas inflamatórias pronunciadas, exposições crônicas a doses menores podem induzir alterações menos evidentes, mas ainda clinicamente relevantes.

Este panorama destaca a relevância dos modelos animais na identificação dos mecanismos de toxicidade associados a diferentes poluentes, auxiliando no desenvolvimento de intervenções

farmacológicas, como a suplementação com antioxidantes, para mitigar os danos induzidos por esses agentes ambientais.

## 2. JUSTIFICATIVA

Dado o impacto significativo da poluição atmosférica sobre a saúde humana, somado à contínua exposição populacional a esses poluentes, torna-se essencial investigar os efeitos prejudiciais causados por essa interação e explorar estratégias que possam mitigar tais danos. Sabe-se que os principais mecanismos de toxicidade dos poluentes atmosféricos estão relacionados ao desequilíbrio do estresse oxidativo, levando à depleção dos sistemas antioxidantes do organismo e causando uma cascata de danos celulares que repercutem em diferentes sistemas orgânicos.

Estudos prévios demonstraram a relação da poluição atmosférica com o aumento da mortalidade e morbidades associadas aos sistemas respiratório e cardiovascular, além de evidências crescentes de seus impactos no sistema nervoso central (SNC). Esses efeitos incluem inflamação sistêmica, aceleração do declínio cognitivo e maior risco de doenças neurodegenerativas e transtornos de desenvolvimento.

A partir desse cenário, o presente trabalho busca ampliar a compreensão dos impactos do *Residual Oil Fly Ash* (ROFA) em modelos experimentais, avaliando tanto os efeitos bioquímicos, histológicos e comportamentais dessa exposição quanto o potencial protetor da taurina, um aminoácido de ação antioxidante. Assim, objetiva-se identificar se a suplementação com taurina pode modular os efeitos do ROFA, protegendo contra alterações no sistema nervoso central, no sistema cardiovascular e no sistema respiratório.

Além disso, o estudo abrange a análise de parâmetros bioquímicos (como enzimas antioxidantes e marcadores de lesão tecidual), perfis inflamatórios e alterações histológicas, além de avaliar o impacto sobre a função coclear e o comportamento animal, oferecendo uma visão ampla e integrada sobre os efeitos da poluição atmosférica e o potencial terapêutico da taurina.

### 3. OBJETIVOS

#### 3.1. Objetivo geral

Identificar os efeitos da taurina sobre aspectos bioquímicos, histológicos e neurocomportamentais de ratos subcronicamente expostos ao *Residual Oil Fly Ash*.

#### 3.2. Objetivos específicos

- Avaliar os efeitos da suplementação de taurina e da exposição ao ROFA sobre o estresse oxidativo no sistema nervoso central, pulmão, coração e fígado, através da análise da atividade das enzimas antioxidantes superóxido dismutase (SOD) e catalase (CAT) e da estimativa da formação de malondialdeído (MDA) pelo ensaio de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS).
- Avaliar os efeitos da suplementação de taurina e da exposição ao ROFA sobre os marcadores bioquímicos alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), ureia e creatinina.
- Avaliar os efeitos da suplementação de taurina e da exposição ao ROFA sobre o comportamento animal através dos testes de campo aberto, labirinto em cruz elevado e reconhecimento de objetos.
- Avaliar os efeitos da suplementação de taurina e da exposição ao ROFA sobre o perfil inflamatório, através da quantificação de TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$  no plasma e no cérebro.
- Avaliar os efeitos da suplementação de taurina e da exposição ao ROFA sobre alterações histológicas no pulmão.
- Avaliar os efeitos da suplementação de taurina e da exposição ao ROFA sobre a função coclear.

#### 4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADEDARA, I. A. et al. Taurine Ameliorates Renal Oxidative Damage and Thyroid Dysfunction in Rats Chronically Exposed to Fluoride. **Biological Trace Element Research**, v. 175, n. 2, p. 388–395, 22 fev. 2017.

AEBI, H. Catalase in Vitro. **Methods in Enzymology**, v. 105, n. C, p. 121–126, 1984.

AGCA, C. A. et al. Taurine ameliorates neuropathy via regulating NF- $\kappa$ B and Nrf2/HO-1 signaling cascades in diabetic rats. **Food and Chemical Toxicology**, v. 71, p. 116–121, 2014.

AHN, Y.; YIM, Y.-H.; YOO, H. M. Particulate Matter Induces Oxidative Stress and Ferroptosis in Human Lung Epithelial Cells. **Toxics**, v. 12, n. 2, p. 161, 19 fev. 2024.

ANTONINI, J. M. Residual Oil Fly Ash Increases the Susceptibility to Infection and Severely Damages the Lungs after Pulmonary Challenge with a Bacterial Pathogen. **Toxicological Sciences**, v. 70, n. 1, p. 110–119, 1 nov. 2002.

BABADJOUNI, R. M. et al. **Clinical effects of air pollution on the central nervous system; a review**. **Journal of Clinical Neuroscience** Churchill Livingstone, , 1 set. 2017.

BALIOU, S. et al. **Protective role of taurine against oxidative stress (Review)**. **Molecular Medicine Reports** Spandidos Publications, , 1 ago. 2021.

BARBEAU, A. The Brain , The Heart and Taurine. n. November 1975, p. 343–346, 2019.

BARBOSA, K. B. F. et al. Oxidative stress: concept, implications and modulating factors. **Revista de Nutrição**, v. 23, n. 4, p. 629–643, 2010.

BERNARDI, R. B. et al. The impact of chronic exposure to air pollution over oxidative stress parameters and brain histology. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 28, n. 34, p. 47407–47417, 1 set. 2021.

BHAT, M. A. et al. Expedition into taurine biology: Structural insights and therapeutic perspective of taurine in neurodegenerative diseases. **Biomolecules**, v. 10, n. 6, 2020.

BLOCK, M. L.; CALDERÓN-GARCIDUEÑAS, L. **Air pollution: mechanisms of neuroinflammation and CNS disease**. **Trends in Neurosciences**, set. 2009.

BRETON, C. V.; MARUTANI, A. N. Air Pollution and Epigenetics: Recent Findings. **Current environmental health reports**, v. 1, n. 1, p. 35–45, 1 mar. 2014.

BROOK, R. D. et al. **Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: An update to the scientific statement from the american heart association.** *Circulation*, 1 jun. 2010.

CARVALHO, G. M. C. et al. Time course of pulmonary burden in mice exposed to residual oil fly ash. **Frontiers in Physiology**, v. 5, n. SEP, p. 1–11, 2014.

CHEN, L. C.; LIPPMANN, M. **Effects of metals within ambient air particulate matter (PM) on human health.** *Inhalation Toxicology*, jan. 2009.

CHEN, Z.; ZHONG, C. **Oxidative stress in Alzheimer's disease.** *Neuroscience Bulletin* Science Press, , 2014.

COSTA-BEBER, L. C. et al. Ovariectomy reduces the cardiac cytoprotection in rats exposed to particulate air pollutant. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 28, n. 18, p. 23395–23404, 14 maio 2021.

CUNHA, E. O. et al. Ototoxicity of cypermethrin in Wistar rats. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 86, n. 5, p. 587–592, 1 set. 2020.

DAMIANI, R. M. et al. Is cardiac tissue more susceptible than lung to oxidative effects induced by chronic nasotropic instillation of residual oil fly ash (ROFA). **Toxicology Mechanisms and Methods**, v. 22, n. 7, p. 533–539, 2012.

DE PRADO BERT, P. et al. **The Effects of Air Pollution on the Brain: a Review of Studies Interfacing Environmental Epidemiology and Neuroimaging.** *Current environmental health reports* Springer, , 1 set. 2018.

DHILLON, S. K. et al. Effects of Dietary Taurine on Auditory Function in Full Term Infants. *Em: [s.l: s.n.]*. p. 507–514.

DOCKERY, D. W. et al. An association between air pollution and mortality in six U.S. cities. **The New England Journal of Medicine**, v. 329, n. 24, p. 1753–1759, 9 dez. 1993.

DOSTERT, C. et al. **Innate Immune Activation Through Nalp3 Inflammasome Sensing of Asbestos and Silica.** [s.l: s.n.]. Disponível em: <www.sciencemag.org>.

DRAPER, H. H.; HADLEY, M. Malondialdehyde Determination as Index of Lipid Peroxidation. **Methods In Enzymology**, v. 186, p. 329, 1989.

DYE, J. A. et al. Epithelial Injury Induced by Exposure to Residual Oil Fly-Ash Particles: Role of Reactive Oxygen Species? **American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology**, v. 17, n. 5, p. 625–633, 1 nov. 1997.

FAN, X. et al. PM2.5 increases susceptibility to acute exacerbation of COPD via NOX4/Nrf2 redox imbalance-mediated mitophagy. **Redox Biology**, v. 59, p. 102587, fev. 2023.

FENG, J. et al. **Impact of air pollution on intestinal redox lipidome and microbiome.** **Free Radical Biology and Medicine** Elsevier Inc., , 1 maio 2020.

GANGWAR, R. S. et al. **Oxidative stress pathways of air pollution mediated toxicity: Recent insights.** **Redox Biology** Elsevier B.V., , 1 jul. 2020.

GAVETT, S. H. et al. Metal and Sulfate Composition of Residual Oil Fly Ash Determines Airway Hyperreactivity and Lung Injury in Rats. **Environmental Research**, v. 72, n. 2, p. 162–172, fev. 1997.

GAVETT, S. H. et al. Residual Oil Fly Ash Amplifies Allergic Cytokines, Airway Responsiveness, and Inflammation in Mice. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 160, n. 6, p. 1897–1904, 1 dez. 1999.

GHIO, A. J. et al. Biologic effects of oil fly ash. **Environmental Health Perspectives**, v. 110, n. suppl 1, p. 89–94, fev. 2002.

HAGHANI, A. et al. **Air Pollution Neurotoxicity in the Adult Brain: Emerging Concepts from Experimental Findings.** **Journal of Alzheimer's Disease** IOS Press BV, , 2020.

HAHAD, O. et al. Ambient air pollution increases the risk of cerebrovascular and neuropsychiatric disorders through induction of inflammation and oxidative stress. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 12, p. 1–24, 2 jun. 2020.

HAIPOUR, S. et al. Exposure to ambient dusty particulate matter impairs spatial memory and hippocampal LTP by increasing brain inflammation and oxidative stress in rats. **Life Sciences**, v. 242, 1 fev. 2020.

HAMANAKA, R. B.; MUTLU, G. M. Particulate Matter Air Pollution: Effects on the Cardiovascular System. **Frontiers in Endocrinology**, v. 9, 16 nov. 2018.

HEIDARI, R. et al. The nephroprotective properties of taurine in colistin-treated mice is mediated through the regulation of mitochondrial function and mitigation of oxidative stress. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 109, p. 103–111, jan. 2019.

HUANG, X. et al. Taurine enhances mouse cochlear neural stem cell transplantation via the cochlear lateral wall for replacement of degenerated spiral ganglion neurons via sonic hedgehog signaling pathway. **Cell and Tissue Research**, v. 378, n. 1, p. 49–57, 17 out. 2019.

HUXTABLE, R. J. Actions of Taurine. **Physiological Reviews**, v. 72, n. 1, p. 101–163, 1992.

IARC. **PRESS RELEASE N° 221 IARC: Outdoor air pollution a leading environmental cause of cancer deaths.** [s.l: s.n.]. Disponível em:  
<<http://www.iarc.fr/en/publications/books/sp161/index.php>>.

JI, H. et al. **Air pollution, epigenetics, and asthma.** **Allergy, Asthma and Clinical Immunology** BioMed Central Ltd., , 19 out. 2016.

JIANG, N. et al. Residual Oil Fly Ash Induces Cytotoxicity and Mucin Secretion by Guinea Pig Tracheal Epithelial Cells via an Oxidant-Mediated Mechanism. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 163, n. 3, p. 221–230, mar. 2000.

JONG, C. J.; AZUMA, J.; SCHAFFER, S. Mechanism underlying the antioxidant activity of taurine: Prevention of mitochondrial oxidant production. **Amino Acids**, v. 42, n. 6, p. 2223–2232, jun. 2012.

KAY, I. S.; DAVIES, W. E. The effect of taurine supplementation on the ototoxicity of neomycin in guinea pigs. **European Archives of Oto-Rhino-Laryngology**, v. 247, n. 1, jan. 1990.

KAYALAR, Ö. et al. Impact of particulate air pollution on airway injury and epithelial plasticity; underlying mechanisms. **Frontiers in immunology**, v. 15, p. 1324552, 2024.

KEVIN L. DREHER, R. H. J. SOLUBLE TRANSITION METALS MEDIATE RESIDUAL OIL FLY ASH INDUCED ACUTE LUNG INJURY. **Journal of Toxicology and Environmental Health**, v. 50, n. 3, p. 285–305, fev. 1997.

KLOPFLEISCH, R. Multiparametric and semiquantitative scoring systems for the evaluation of mouse model histopathology-a systematic review. **BMC Veterinary Research**, v. 9, 2013.

KONG, W. X. et al. Effects of taurine on rat behaviors in three anxiety models. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 83, n. 2, p. 271–276, fev. 2006.

LAMBERT, A. L. et al. Residual Oil Fly Ash Exposure Enhances Allergic Sensitization to House Dust Mite. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 158, n. 3, p. 269–277, ago. 1999.

LAMBERT, A. L. et al. Enhanced Allergic Sensitization by Residual Oil Fly Ash Particles Is Mediated by Soluble Metal Constituents. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 165, n. 1, p. 84–93, maio 2000.

LEDERER, A. M. et al. **Cardiovascular effects of air pollution: Current evidence from animal and human studies. American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology**American Physiological Society, , 1 abr. 2021.

LI, Y. et al. Associations of long-term exposure to air pollution and physical activity with the risk of systemic inflammation-induced multimorbidity in Chinese adults: results from the China multi-ethnic cohort study (CMEC). **BMC Public Health**, v. 23, n. 1, 1 dez. 2023.

LIU, C. X. et al. Causal effect of air pollution on the risk of cardiovascular and metabolic diseases and potential mediation by gut microbiota. **Science of the Total Environment**, v. 912, 20 fev. 2024.

LIU, H.; CHI, F.; GAO, W. Taurine attenuates aminoglycoside ototoxicity by inhibiting inducible nitric oxide synthase expression in the cochlea. **NeuroReport**, v. 19, n. 1, p. 117–120, 8 jan. 2008a.

LIU, H.-Y.; CHI, F.-L.; GAO, W.-Y. Taurine modulates calcium influx under normal and ototoxic conditions in isolated cochlear spiral ganglion neurons. **Pharmacological reports : PR**, v. 60, n. 4, p. 508–13, 2008b.

LIU, L. et al. Cytotoxicity of the soluble and insoluble fractions of atmospheric fine particulate matter. **Journal of Environmental Sciences**, v. 91, p. 105–116, maio 2020.

LUBNER, R. J. et al. Particulate matter exposure is associated with increased inflammatory cytokines and eosinophils in chronic rhinosinusitis. **Allergy**, v. 79, n. 5, p. 1219–1229, 5 maio 2024.

LYU, Q. et al. Taurine Prevents Liver Injury by Reducing Oxidative Stress and Cytochrome C-Mediated Apoptosis in Broilers Under Low Temperature. Em: [s.l: s.n.]. p. 145–152.

MA, Q.-Y. et al. Exposure to particulate matter 2.5 (PM2.5) induced macrophage-dependent inflammation, characterized by increased Th1/Th17 cytokine secretion and cytotoxicity. **International Immunopharmacology**, v. 50, p. 139–145, set. 2017.

MANISALIDIS, I. et al. **Environmental and Health Impacts of Air Pollution: A Review**. **Frontiers in Public Health**Frontiers Media S.A., , 20 fev. 2020.

MARKLUND, S.; MARKLUND, G. Involvement of the Superoxide Anion Radical in the Autoxidation of Pyrogallol and a Convenient Assay for Superoxide Dismutase. **European Journal of Biochemistry**, v. 47, n. 3, p. 469–474, 1974.

MARLES, R. et al. Taurine. Em: **Encyclopedia of Dietary Supplements, Second Edition**. [s.l.] CRC Press, 2010. v. 106p. 738–747.

MARMETT, B. et al. Aerobic training reduces oxidative stress in skeletal muscle of rats exposed to air pollution and supplemented with chromium picolinate. **Redox Report**, v. 23, n. 1, p. 146–152, 1 jan. 2018.

MARMETT, B. et al. Exposure to fine particulate matter partially counteract adaptations on glucose metabolism, oxidative stress, and inflammation of endurance exercise in rats. **Inhalation Toxicology**, v. 34, n. 9–10, p. 287–296, 2022.

MARMETT, B. et al. The role of O3 exposure and physical activity status on redox state, inflammation, and pulmonary toxicity of young men: A cross-sectional study. **Environmental Research**, v. 231, 15 ago. 2023.

MOUSAVI, S. E. et al. **Air pollution and endocrine disruptors induce human microbiome imbalances: A systematic review of recent evidence and possible biological mechanisms**. **Science of the Total Environment**Elsevier B.V., , 10 abr. 2022.

MUDWAY, I. S.; KELLY, F. J.; HOLGATE, S. T. **Oxidative stress in air pollution research**. **Free Radical Biology and Medicine**Elsevier Inc., , 1 maio 2020.

MÜLLER, L. et al. **Diesel exhaust particles modify natural killer cell function and cytokine release.** [s.l: s.n.]. Disponível em: <<http://www.particleandfibretoxicology.com/content/10/1/16>>.

NEPHEW, B. C. et al. Traffic-related particulate matter affects behavior, inflammation, and neural integrity in a developmental rodent model. **Environmental Research**, v. 183, p. 109242, abr. 2020.

OLIVEIRA, M. W. S. et al. Scavenging and antioxidant potential of physiological taurine concentrations against different reactive oxygen/nitrogen species. **Pharmacological Reports**, v. 62, n. 1, p. 185–193, 2010.

PATEL, S. N. et al. Comparison of taurine and pantoyltaurine as antioxidants in vitro and in the central nervous system of diabetic rats. **Experimental and Toxicologic Pathology**, v. 68, n. 2–3, p. 103–112, 1 fev. 2016.

PELLOW, S. et al. Validation of open : closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. **Journal of Neuroscience Methods**, v. 14, n. 3, p. 149–167, 1985.

PEREIRA, C. E. L. et al. Ambient particulate air pollution from vehicles promotes lipid peroxidation and inflammatory responses in rat lung. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 40, n. 10, p. 1353–1359, 14 ago. 2007.

PERLMAN, M. Taurine and auditory system maturation. **Pediatrics**, v. 83, n. 5, p. 796–8, maio 1989.

PIAO, C. H. et al. PM<sub>2.5</sub> exposure regulates Th1/Th2/Th17 cytokine production through NF- $\kappa$ B signaling in combined allergic rhinitis and asthma syndrome. **International Immunopharmacology**, v. 119, 1 jun. 2023.

PIERDOMINICI, M. et al. Diesel exhaust particle exposure in vitro impacts T lymphocyte phenotype and function. **Particle and Fibre Toxicology**, v. 11, n. 1, 14 dez. 2014.

PIETÁ DIAS, C. et al. Memantine reduces oxidative damage and enhances long-term recognition memory in aged rats. **Neuroscience**, v. 146, n. 4, p. 1719–1725, 2007.

POPE, C. A. et al. Mortality risk and fine particulate air pollution in a large, representative cohort of U.S. adults. **Environmental Health Perspectives**, v. 127, n. 7, 1 jul. 2019.

QIU, X. et al. Association of Long-term Exposure to Air Pollution With Late-Life Depression in Older Adults in the US. **JAMA Network Open**, v. 6, n. 2, 10 fev. 2023.

- RABY, K. L. et al. Mechanisms of airway epithelial injury and abnormal repair in asthma and COPD. **Frontiers in Immunology**, v. 14, 13 jul. 2023.
- RAJAGOPALAN, S.; BROOK, R. D. **Air pollution and type 2 diabetes: Mechanistic insights.** **Diabetes**, dez. 2012.
- RAK, K. et al. Neurotrophic effects of taurine on spiral ganglion neurons in vitro. **NeuroReport**, v. 25, n. 16, p. 1250–1254, 12 nov. 2014.
- REIS, A. DOS et al. Ototoxicity of an association of insecticides compounds containing dichlorvos and cypermethrin in Wistar rats. **Revista CEFAC**, v. 24, n. 2, 2022a.
- REIS, A. DOS et al. Effects of subchronic inhalation exposure to an organophosphorus insecticide compound containing dichlorvos on wistar rats' otoacoustic emissions. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 88, n. 1, p. 28–35, jan. 2022b.
- REN, H. et al. Exposure to fine particulate matter induces self-recovery and susceptibility of oxidative stress and inflammation in rat lungs. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 27, n. 32, p. 40262–40276, 1 nov. 2020.
- RENNE, R. et al. Proliferative and Nonproliferative Lesions of the Rat and Mouse Respiratory Tract. **Toxicologic Pathology**, v. 37, n. 7\_suppl, p. 5S-73S, 17 dez. 2009.
- ROYCE, J. R. On the construct validity of open-field measures. **Psychological Bulletin**, v. 84, n. 6, p. 1098–1106, 1977.
- SAHU, B. et al. Particulate Matter Exposure Exacerbates Amyloid- $\beta$  Plaque Deposition and Gliosis in APP/PS1 Mice. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 80, n. 2, p. 761–774, 2021.
- SAIDU, Y. et al. Biochemical and histological changes in the heart of post-partum rats exposed to Natron. **Indian Heart Journal**, v. 70, n. 6, p. 887–893, 2018.
- SANBERG, P. R.; OSSENKOPP, K.-P. Dose-response effects of taurine on some open-field behaviors in the rat. **Psychopharmacology**, v. 53, n. 2, p. 207–209, 1977.

SCHAFFER, S.; KIM, H. W. **Effects and mechanisms of taurine as a therapeutic agent. Biomolecules and Therapeutics**Korean Society of Applied Pharmacology, , 1 maio 2018.

SCHLEICHER, E.; WIELAND, O. H. Evaluation of the Bradford method for protein determination in body fluids. **Journal of clinical chemistry and clinical biochemistry. Zeitschrift fur klinische Chemie und klinische Biochemie**, v. 16, n. 9, p. 533–534, set. 1978.

SHADDICK, G. et al. Half the world's population are exposed to increasing air pollution. **npj Climate and Atmospheric Science**, v. 3, n. 1, 1 dez. 2020.

SINGH, P. et al. Taurine deficiency as a driver of aging. **Science**, v. 380, n. 6649, 9 jun. 2023.

SU, Y. et al. Taurine improves functional and histological outcomes and reduces inflammation in traumatic brain injury. **Neuroscience**, v. 266, p. 56–65, 25 abr. 2014.

TIAN, J. et al. Sestrin2/Keap1/Nrf2 pathway regulates mucus hypersecretion in pulmonary epithelium induced by traffic-related PM2.5 and water-soluble extracts. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 264, p. 115455, out. 2023.

TYSON, J. E. et al. Randomized trial of taurine supplementation for infants less than or equal to 1,300-gram birth weight: effect on auditory brainstem-evoked responses. **Pediatrics**, v. 83, n. 3, p. 406–15, mar. 1989.

VANBRABANT, K. et al. Accumulation of Ambient Black Carbon Particles Within Key Memory-Related Brain Regions. **JAMA Network Open**, p. E245678, 9 abr. 2024.

VILAS-BOAS, V. et al. **Particulate matter-induced oxidative stress – Mechanistic insights and antioxidant approaches reported in in vitro studies. Environmental Toxicology and Pharmacology**Elsevier B.V., , 1 set. 2024.

WALSH, R. N.; CUMMINS, R. A. **The Open-Field Test: A Critical Review**Psychological Bulletin. [s.l: s.n.].

WANG, Q. et al. Taurine Enhances Excitability of Mouse Cochlear Neural Stem Cells by Selectively Promoting Differentiation of Glutamatergic Neurons Over GABAergic Neurons. **Neurochemical Research**, v. 40, n. 5, p. 924–931, 1 maio 2015.

WANG, Y. C. et al. Inhibiting Effects of Taurine on Doxorubicin-Induced Oxidative Stress in Rats. **Advanced Materials Research**, v. 912–914, p. 214–216, abr. 2014.

WANG, Y.; XIONG, L.; TANG, M. Toxicity of inhaled particulate matter on the central nervous system: neuroinflammation, neuropsychological effects and neurodegenerative disease. **Journal of Applied Toxicology**, v. 37, n. 6, p. 644–667, jun. 2017a.

WANG, Y.; XIONG, L.; TANG, M. **Toxicity of inhaled particulate matter on the central nervous system: neuroinflammation, neuropsychological effects and neurodegenerative disease. Journal of Applied Toxicology** John Wiley and Sons Ltd, , 1 jun. 2017b.

WENTING, L. et al. Therapeutic effect of taurine against aluminum-induced impairment on learning, memory and brain neurotransmitters in rats. **Neurological Sciences**, v. 35, n. 10, p. 1579–1584, 27 out. 2014.

WHO. **Air pollution data portal**. Disponível em: <<https://www.who.int/data/gho/data/themes/air-pollution>>. Acesso em: 15 jan. 2025.

WU, G. et al. Taurine attenuates AFB1-induced liver injury by alleviating oxidative stress and regulating mitochondria-mediated apoptosis. **Toxicon**, v. 215, p. 17–27, ago. 2022.

WU, J. Y.; PRENTICE, H. **Role of taurine in the central nervous system**. Journal of Biomedical Science. **Anais...**2010.

YANG, X. et al. Cytotoxicity induced by fine particulate matter (PM2.5) via mitochondria-mediated apoptosis pathway in human cardiomyocytes. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 161, p. 198–207, out. 2018.

YANG, X. et al. Global burden of lung cancer attributable to ambient fine particulate matter pollution in 204 countries and territories, 1990–2019. **Environmental Research**, v. 204, 1 mar. 2022.

YE, H.-B. et al. Taurine attenuates bilirubin-induced neurotoxicity in the auditory system in neonatal guinea pigs. **International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology**, v. 77, n. 5, p. 647–654, maio 2013.

YUAN, A. et al. **Lifetime air pollution exposure, cognitive deficits, and brain imaging outcomes: A systematic review. NeuroToxicology** Elsevier B.V., , 1 maio 2023.

ZANCHI, A. C. et al. Chronic Nasal Instillation of Residual-Oil Fly Ash (ROFA) Induces Brain Lipid Peroxidation and Behavioral Changes in Rats For personal use only. **Inhalation Toxicology**, v. 20, p. 795–800, 2008a.

ZANCHI, A. C. et al. Chronic nasal instillation of residual-oil fly ash (ROFA) induces brain lipid peroxidation and behavioral changes in rats. **Inhalation Toxicology**, v. 20, n. 9, p. 795–800, 2008b.

ZHANG, B.; YANG, X.; GAO, X. Taurine protects against bilirubin-induced neurotoxicity in vitro. **Brain Research**, v. 1320, p. 159–167, mar. 2010.

ZHAO, C. N. et al. Emerging role of air pollution in autoimmune diseases. **Autoimmunity Reviews**, v. 18, n. 6, p. 607–614, 1 jun. 2019.

ZUNDEL, C. G. et al. **Air pollution, depressive and anxiety disorders, and brain effects: A systematic review.** **NeuroToxicology** Elsevier B.V., , 1 dez. 2022.

## **5. ARTIGO CIENTÍFICO**

Dados não disponibilizados.

## 6. CONCLUSÃO

O presente estudo evidenciou que a exposição subcrônica ao *Residual Oil Fly Ash*, um componente relevante da poluição atmosférica, exerce efeitos sistêmicos nocivos à saúde, caracterizados por estresse oxidativo e neuroinflamação. As análises bioquímicas demonstraram alterações significativas no sistema antioxidante, com evidências de dano oxidativo em tecido cerebral, pulmonar, cardíaco e hepático. Esses achados revelam padrões distintos de vulnerabilidade entre os órgãos, sugerindo que a toxicidade do ROFA segue mecanismos específicos em cada tecido.

Comportamentalmente, o ROFA aumentou a atividade locomotora, possivelmente por desregulação dopaminérgica, enquanto a taurina estimulou comportamentos exploratórios verticais (*rearings*), indicando um papel neuromodulador. Apesar disso, não houve alterações significativas em ansiedade ou memória de reconhecimento.

A taurina exibiu efeitos protetores limitados, normalizando a ureia (indicando ação renal) e modulando a atividade da enzima catalase no fígado, mas não reverteu completamente os danos pulmonares ou neurocomportamentais. No entanto, evidenciou-se ação do aminoácido sobre a função auditiva, observada pela redução da amplitude de DPOAE em frequências agudas na cóclea esquerda, mecanismo que necessita de investigações mais aprofundadas.

Diante desses achados, destaca-se a necessidade de novos estudos para elucidar os mecanismos envolvidos nos danos bioquímicos e comportamentais causados pela exposição a poluentes atmosféricos, assim como o potencial modulador da taurina nesses processos. A compreensão desses efeitos é essencial para reforçar a urgência de políticas ambientais voltadas para um desenvolvimento mais sustentável e a promoção da saúde pública.

## 7. ANEXOS

### 7.1. ANEXO I Material Suplementar

**Tabela 1. Emissões otoacústicas por produto de distorção (DPOAE) em ratos Wistar submetidos à exposição subcrônica ao ROFA por instilação nasal e tratamento oral com taurina.**

Orelha	Frequência (kHz)	Amplitude (dB) Mediana (quartil25:quartil75)				p-value
		Grupo Controle	Grupo Taurina	Grupo ROFA	Grupo Taurina+ROFA	
Direita	4	9,0 (5,25:11,50)	10,0 (9,25:10,75)	8,0 (6,00:12,50)	12,0 (4,25:15,50)	0,803
	6	28,5 (22,50:34,00)	32,5 (12,25:35,75)	26,0 (14,50:32,25)	25,0 (19,25:32,25)	0,593
	8	36,5 (27,50:41,25)	32,0 (22,75:39,75)	27,0 (20,00:37,00)	23,5 (13,00:38,50)	0,477
	10	32,0 (29,25:36,00)	32,5 (29,25:39,00)	32,0 (21,50:42,00)	33,0 (20,50:37,00)	0,993
	12	40,0 (27,25:43,75)	40,0 (27,25:43,75)	33,0 (19,50:40,75)	31,0 (24,00:41,00)	0,601
Esquerda	4	17,0 (8,50:22,25)	8,0 (6,25:9,75)	10,0 (6,25:18,25)	12,5 (6,75:14,00)	0,245
	6	33,0 (25,50:38,25)	24,0 (9,0:27,25)	32,0 (19,00:37,25)	20,5 (20,00:30,50)	0,099
	8	37,0 (31,75:45,25)	18,0 (7,75:34,25)	30,0 (27,00:42,00)	31,5 (22,50:38,50)	0,078
	10*	36,0 (33,25:42,25) <sup>a</sup>	14,5 (4,5:33,25) <sup>b</sup>	35,5 (26,50:44,75) <sup>a,b</sup>	28,0 (23,00:34,50) <sup>a,b</sup>	0,028
	12	36,5 (29,75:44,75)	16,0 (6,25:31,00)	32,0 (18,75:42,50)	26,5 (16,50:37,50)	0,155

\*Diferenças significativas. Letras distintas representam grupos estatisticamente diferentes (Kruskal-Wallis/Dunn,  $p < 0,05$ ).

## 7.2. ANEXO II. Carta de Aprovação da CEUA



### CEUA –COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

#### PARECER CONSUBSTANCIADO DE PROJETO DE PESQUISA E ENSINO

1) PROTOCOLO Nº: 289/21      Parecer 767/21

2) DATA DO PARECER: 03/11/2021

#### 3) TÍTULO DO PROJETO:

O EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DE TAURINA SOBRE ASPECTOS BIOQUÍMICOS, HISTOLÓGICOS E COMPORTAMENTAIS EM RATOS EXPOSTOS AO RESIDUAL OIL FLY ASH

#### 4) PESQUISADOR RESPONSÁVEL:

Eliane Dallegrave

#### 5) RESUMO DO PROJETO:

A exposição à poluição atmosférica pode contribuir para o desenvolvimento de doenças respiratórias, cardíacas, neurodegenerativas, e inflamação sistêmica, através do desequilíbrio do sistema antioxidante celular. Por outro lado, o aminoácido taurina pode ser um potencial agente farmacológico devido às suas propriedades antioxidante e neuroprotetora. Nesse sentido, este projeto busca investigar o efeito da suplementação de taurina sobre os tecidos nervoso, cardíaco, pulmonar e hepático de ratos expostos ao *Residual Oil Fly Ash* (ROFA). Serão usados ratos Wistar machos (n=32), aleatoriamente divididos em quatro grupos experimentais, os quais irão receber suplementação de taurina (400 mg/kg.dia) e instilação nasal com uma suspensão de 500 µg ROFA por 90 dias. Serão avaliadas as atividades das enzimas superóxido dismutase (SOD) e catalase (CAT), e a concentração de malondialdeído (MDA) nos tecidos. Também será avaliada a função coclear e parâmetros comportamentais de ansiedade e memória dos animais. Após avaliar a normalidade das variáveis, será feita a análise de variância de uma via (one-way-ANOVA), seguida do teste post-hoc de Bonferroni ou Kruskal-Wallis, seguido pelo post-hoc de Dunn's, considerando o valor de  $p \leq 0.05$  estatisticamente significativo.

#### 6) OBJETIVOS DO PROJETO:

Rua Sarmento Leite, 245 • Porto Alegre, RS • CEP 90050-170 • Fone: 0 xx 51 3303 9000 • Fax: 0 xx 51 3303.8810 • www.ufcspa.edu.br



REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL  
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO

**UFCSPA**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE

### OBJETIVO GERAL

Identificar o efeito da taurina sobre aspectos bioquímicos, histológicos e neurocomportamentais em ratos expostos ao *Residual Oil Fly Ash*.

### OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar o efeito da suplementação de taurina e da exposição ao ROFA sobre o estresse oxidativo no sistema nervoso central através da análise da atividade das enzimas antioxidantes superóxido dismutase (SOD) e catalase (CAT) e da concentração de malondialdeído (MDA).
- Avaliar o efeito da exposição ao ROFA e da suplementação de taurina sobre o perfil inflamatório através de quantificação de TNF-alfa e IL-6 no plasma.
- Avaliar o efeito da exposição ao ROFA e da suplementação de taurina sobre alterações histológicas no pulmão, coração e fígado.
- Avaliar o efeito da exposição ao ROFA e da suplementação de taurina sobre a função coclear.
- Avaliar o efeito da suplementação de taurina e da exposição ao ROFA sobre a memória de curta e de longa duração através do teste de reconhecimento de objetos;
- Avaliar o efeito da suplementação de taurina e da exposição ao ROFA sobre o estado emocional e atividade motora dos grupos experimentais através do teste de campo aberto;
- Avaliar o efeito da suplementação de taurina e da exposição ao ROFA sobre o estado de ansiedade dos animais através do teste de labirinto em cruz elevado;

### 7) FINALIDADE DO PROJETO:

Ensino

Pesquisa

### 8) ITENS METODOLÓGICOS E ÉTICOS DO PROJETO:

**Título**

Adequado

Comentários

**Introdução**

Adequada

Comentários



REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL  
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO

**UFCSPA**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE

- Objetivos**  Adequados  Comentários
- Relevância e Justificativa**  Adequados  Comentários
- Materiais e Métodos**  Adequados  Comentários
- Cronograma para execução da pesquisa**  Adequado  Comentários
- Orçamento e fonte financiadora**  Adequados  Comentários
- Referências Bibliográficas**  Adequadas  Comentários

**9) O PROJETO ESTÁ ADEQUADO À LEGISLAÇÃO VIGENTE:**

Sim  Não

**10) INFORMAÇÕES RELATIVAS AOS ANIMAIS:**

**Grau de dor/estresse:** B | C  D  E

*Justifique*

**Espécie:**  **Número Amostral:**

**Redução Amostral:**  Sim  Não  
*Justifique:*

**Substituição de Metodologia:**  Sim  Não  
*Se achar necessário, justifique e sugira uma nova metodologia:*

**Aprimoramento da Metodologia:**  Sim  Não  
*Se achar necessário, justifique e sugira aprimoramentos da metodologia:*



REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL  
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO

**UFCSPA**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE

**Acomodação e manutenção dos animais:**  Adequada  Inadequada  
Se achar inadequada cite abaixo as melhorias necessárias:

**Manipulação dos animais:**  Adequada  Inadequada  
Se achar inadequada cite abaixo as melhorias necessárias:

**Analgesia dos animais** (se aplicável):  Adequada  Inadequada  
Se achar inadequada cite abaixo as melhorias necessárias com analgésico substituto:

**Anestesia dos animais** (se aplicável):  Adequada  Inadequada  
Se achar inadequada cite abaixo as melhorias necessárias com anestésico substituto:

**Eutanásia dos animais** (se aplicável):  Adequada  Inadequada  
Se achar inadequada cite abaixo as melhorias necessárias com metodologia substituta:

**Local de Realização** (Biotério/Labotatório): Laboratório de Poluição Atmosférica da Universidade Federal de Ciências da Saúde

Outra instituição. Qual?

**11) CRONOGRAMA DE UTILIZAÇÃO DE ANIMAIS**

Data	Espécie	Sexo	Quantidade
Início do projeto 03/2022	Wistar	macho	32

**12) RECOMENDAÇÃO:** As pendências deverão ser respondidas em uma carta, indicando as páginas do projeto que foram alteradas (nova versão), assinadas pelo pesquisador responsável.



REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL  
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO

**UFCSPA**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE

- Aprovado  
 Com Pendência  
 Não aprovado

Data de início 03/2022    Data de Término 12/2022

**Comentários gerais sobre o projeto:**