SÍLVIA MARIA DE MACEDO BARBOSA

**Estudo da influência de fatores ambientais sobre o
desencadeamento de crise álgica em crianças e
adolescentes portadores de anemia falciforme na
Cidade de São Paulo**

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

Área de concentração: Patologia

Orientador: Prof^o Dr. Alfésio Luís Ferreira Braga

São Paulo

2006

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Barbosa, Sílvia Maria de Macedo

Estudo da influência de fatores ambientais sobre o desencadeamento de crise álgica em crianças e adolescentes portadores de anemia falciforme na Cidade de São Paulo / Sílvia Maria de Macedo Barbosa. -- São Paulo, 2006.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Departamento de Patologia.

Área de concentração: Patologia.

Orientador: Alfésio Luís Ferreira Braga.

Descritores: 1.Poluição do ar 2.Anemia falciforme 3.Serviços médicos de emergência 4.Estudos cross-over 5.Dor 6.Estresse oxidativo 7.Criança

USP/FM/SBD-252/06

DEDICATÓRIA

Ao meu marido Arnaldo pelo amor, amizade apoio e estímulo

À minha mãe Célia e aos meus irmãos Virginia, Adriana e

Max por serem o que são e me ajudarem

tanto nesta travessia

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Alfésio Luis Ferreira Braga por compartilhar o seu conhecimento e além de tudo por mostrar o caminho coerente e os passos necessários a cada etapa deste estudo.

À Dra. Sylvia Costa Lima Fahrat pela, confiança, estímulo e sobretudo pela amizade.

À Profª. Dra. Marialda Höfling Pádua Dias pelo carinho, amizade e ensinamentos. A sua postura de grande mestra mostrou-me o verdadeiro caminho da ciência.

À Regina Salvetti e a Mara Auad pela compreensão nos períodos de ausência e na confiança na minha capacidade.

À Profa. Dra. Lourdes Martins pelo carinho e amizade com que me incentivou tornando claro muitas vezes o confuso.

Aos colegas do Laboratório de Poluição Atmosférica Experimental:
Luis Alberto, Chin, e Eliana Tigre pelo apoio e incentivo durante a realização deste estudo.

As enfermeiras da Unidade de Dor e Cuidados Paliativos Rita Tiziana Polastrini e Neusa Keico Sakita pelo convívio, amizade e estímulo em todas as horas.

Aos médicos da Unidade de Dor e Cuidados Paliativos , Eva Fabiana Ângelo Sendin, Felipe Folco Teles de Oliveira e Paola Rossa Vallada pelo apoio, amizade e companheirismo.

Ao Dr. Marcelo Vallada e à Dra. Angelina Freire Gonçalves e à Dra. Paula Perez Domingues pela ponderação, bom senso, solidariedade e amizade.

Aos funcionários do SAME do Instituto da Criança nas pessoas da Arlete, Vilson, Ana Maria e Ana Beatriz pelo auxílio na concretização deste trabalho.

À Edneia Primo que mostrou através do seu convívio e exemplos os necessários requisitos para um bom desenvolvimento de um estudo.

Aos meus amigos do SCUT (Serviço de Consultas de Urgência e Triagem) pelo incentivo e apoio para a concretização deste trabalho.

A Prislaine e Sueli que compartilharam com bom humor o desenvolvimento deste trabalho

A todos que direta ou indiretamente contribuíram para o desenvolvimento deste estudo os meus sinceros agradecimentos.

De tudo, ficaram três coisas:

A certeza de que estamos sempre a começar...

A certeza de que é preciso continuar...

A certeza de que seremos interrompidos antes de terminar...

Portanto, devemos:

Fazer da interrupção um caminho novo...

Da queda um passo de dança...

Do medo uma escada...

Do sonho uma ponte...

Da procura um encontro...

(Três Coisas - Fernando Pessoa)

RESUMO

Barbosa, S M M . ESTUDO DA INFLUÊNCIA DE FATORES AMBIENTAIS SOBRE O DESENCADEAMENTO DE CRISE ÁLGICA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES PORTADORES DE ANEMIA FALCIFORME NA CIDADE DE SÃO PAULO. São Paulo, 2.006, 233 p. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Objetivo: Esse estudo foi desenvolvido para avaliar o impacto dos poluentes do ar na morbidade nas crianças e adolescentes portadoras de anemia falciforme. Métodos: Foram utilizadas as associações entre as concentrações diárias entre as concentrações dos poluentes do ar (PM_{10} , SO_2 , NO_2 , CO , e O_3) e os atendimentos no Pronto Socorro de anemia falciforme (CID 10 – D57) no período de Setembro de 1999 até dezembro de 2004. Foi utilizado o desenho de *case – crossover* com dias de exposição de referencia escolhidos utilizando-se uma abordagem estratificada por tempo onde as exposições no dia índice foram comparadas a exposições com dias do mesmo mês com o mesmo valor de temperatura como o caso índice, controlando-se para o dia da semana . Estação do ano, clima e covariantes variáveis lentas foram controladas por pareamento. Também foram adotados modelos onde as exposições do caso índice foram comparadas às exposições para o mesmo dia da semana ou a cada três dias. Os efeitos estimados também foram estratificados para as duas causas principais de atendimento no pronto socorro de pacientes falciformes, dor e infecção

respiratória. Resultados: As variações de interquartile aumentaram nas médias móveis de PM₁₀ (25.9 µg/m³), NO₂ (64.8 µg/m³), SO₂ (8.1 µg/m³), CO (1.2 ppm), e O₃ (57.23 µg/m³) foram associadas com aumento de 19.2% (95% CI: 11.2 – 27.8), 15.6% (95% CI: 6.3 – 25.8), 14.5% (95% CI: 6.6 – 23.0), 15,1% (95% CI: 7.7 – 23.1), e 10% (95% CI: 1,3 – 18,6) nos atendimentos totais dos pacientes falciformes no pronto socorro, respectivamente. Na análise estratificada para dor, que é a manifestação cardinal dos processos de vaso-oclusão, os aumentos nos atendimentos dos pacientes falciformes com dor (23.1%, 95%CI: 11.0 – 36.5) devido a um aumento na variação interquartile da média móvel de 3 dias do PM₁₀ foi 43 % maior que nos pacientes falciformes sem dor. Conclusão: esse estudo mostra que o efeito da poluição do ar na saúde da população pediátrica não se restringe às doenças respiratórias. Também , entre os pacientes falciformes a manifestação principal dos efeitos adversos foi associada com o processo inflamatório dos vasos, reproduzindo resultados já observados entre pacientes adultos e idosos saudáveis e não saudáveis. Finalmente, esse estudo mostrou que os efeitos da poluição do ar na saúde ainda não esta definitivamente estimados e outros resultados serão observados em mais investigações.

Descritores: 1. poluição do ar, 2. anemia falciforme, 3. serviços médicos de emergência 4. estudos cross – over, 5. dor, 6. estresse oxidativo, 7. crianças

SUMMARY

Barbosa, S M M . Study of the influence of environmental factors in the development of pain crisis in children and adolescents with sickle cell disease in the city of São Paulo. São Paulo, 2.006, 233 p. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

ABSTRACT

Objective: This study was developed to assess the impact of air pollutants on sickle cell morbidity in children and adolescents. **Methods** we examined the associations between daily air pollutants concentrations (PM_{10} , SO_2 , NO_2 , CO, and O_3) and sickle cell (ICD10th revision: D57) emergency room visits, from September 1999 to December 2004. We applied a case-crossover design with referent exposure days chosen using the time-stratified approach such that exposures on the case day were compared to exposures on days of the same month with the same value of temperature as the case day, controlling for day of the week. Season, weather, and slowly varying covariates were controlled for by matching. We also adopted models where exposures on the case day were compared to exposures on the same day of the week or on every third day. Effects estimates were also stratified by the two main causes of sickle cell emergency room visits, pain and respiratory infections. **Results:** interquartile range increases of the 3-day moving averages of PM_{10} ($25.9 \mu g/m^3$), NO_2 ($64.8 \mu g/m^3$), SO_2 ($8.1 \mu g/m^3$), CO (1.2 ppm), and O_3 ($57.23 \mu g/m^3$) were associated with increases of 19.2% (95% CI: 11.2 – 27.8), 15.6% (95% CI: 6.3 – 25.8), 14.5% (95% CI: 6.6 – 23.0),

15,1% (95% CI: 7.7 – 23.1), and 10% (95% CI: 1,3 – 18,6) in total sickle cell emergency room visits, respectively. When the analyses were stratified by pain, the main clinical manifestation of vase-occlusion process, increases in visits of sickle cell patients with pain (23.1%, 95%CI:11.0 – 36.5) due to an interquartile range increase of the 3-day moving averages of PM₁₀ were 43% higher than in sickle cell patients without pain. Conclusions: this study found that the effects of air pollutants on children's health are not limited to respiratory diseases. Also, among sickle cell patients, the main manifestation of adverse effect was associated with inflammatory process of vases, reproducing results already observed among healthy and non-healthy adults and elderly people. Finally, this study showed that the burden of air pollution on health has not been definitively estimated and other outcomes deserve further investigation.

Descripts: 1. air pollution, 2. sickle cell disease, 3.emergency department, 4. study case cross-over 5. pain, 6. oxidative stress, 7. children.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
1.1. POLUENTES	35
1.1 a - Material Particulado.....	39
1.1 b - Dióxido de Enxofre (SO_2) e Aerossóis Ácidos.....	43
1.1 c - Óxidos de Nitrogênio (NO_x).....	46
1.1 d - Ozônio (O_3).....	47
1.1 e - Monóxido de Carbono (CO).....	48
1.2. EFEITOS DA POLUIÇÃO DO AR SOBRE A SAÚDE.....	49
1.2 a - Mortalidade e morbidade: em adultos.....	62
1.2 b - Mortalidade e Morbidade: em crianças.....	65
1.3. ESTRESSE OXIDATIVO E INFLAMAÇÃO.....	69
1.3 a - Função autonômica.....	70
1.3 b - Vias inflamatórias.....	80
1.3 c - Disfunção Endotelial.....	80
1.4 MECANISMOS DE ADESÃO ERITROCITÁRIA.....	97
2. OBJETIVO GERAL	105
2.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	105
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	107
3.1. ESTUDO ECOLÓGICO.....	107
3.2. INFORMAÇÕES DE SAÚDE E DE EXPOSIÇÃO.....	109
3.2.1. Dados de Saúde.....	109
3.2.2. Dados de Poluentes do Ar e de Meteorologia	110
3.3. ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	112
3.3.1. Desenho de Case-crossover.....	112
3.3.2. Análise dos Dados.....	116
4. RESULTADOS	119
4.1 ANÁLISE DESCRITIVA.....	119
4.2 CORRELAÇÃO DE PEARSON.....	134
4.3 CASE- CROSSOVER.....	135
5. DISCUSSÃO	167
6. CONCLUSÕES	181
7. REFERÊNCIAS	184

LISTAS DE FIGURAS

Figura 01: Mapa da Poluição do ar global produzido pela Envisat's SCIAMACHY	Pág 13
Figura 02: Vale de Meuse 1930	Pág 19
Figura 03: Donora e cercanias 1948	Pág 21
Figura 04: Londres 1952 durante o período do smog	Pág 22
Figura 05: Modelo de resposta à poluição do ar na inflamação pulmonar, sistêmica e vascular crônica. A função pulmonar e a densidade da parede da artéria são exemplos de marcadores da continuidade do processo da saúde para a doença. A linha tracejada mostra as correlações já estabelecidas em estudo epidemiológicos	Pág 72
Figura 06: Possível mecanismo biológico que liga o PM com a doença cardiovascular	Pág 84
Figura 07: Distribuição percentual dos atendimentos por patologias durante o período do estudo	Pág 120
Figura 08: Variação da sazonalidade diária e mensal no período do estudo	Pág 121
Figura 09: Atendimentos relacionados à idade	Pág 123
Figura 10: Número de pacientes por faixa etária	Pág 123

Figura 11 - Distribuição dos atendimentos diários ao longo do período do estudo nos pacientes com dor.....	Pág 124
Figura 12: Distribuição dos atendimentos diários ao longo do período do estudo nos pacientes com infecção respiratória	Pág 125
Figura 13 - Número de atendimentos dos pacientes falciformes por dias da semana no período do estudo	Pág 126
Figura 14: Distribuição sazonal do PM₁₀, durante o período do estudo.	Pág 128
Figura 15: Distribuição sazonal do SO₂, durante o período do estudo	Pág 129
Figura 16: Distribuição sazonal do NO₂, durante o período do estudo	Pág 130
Figura 17: Distribuição sazonal do CO durante o período do estudo	Pág 131
Figura 18: Distribuição sazonal do Ozônio durante o período do estudo	Pág 132
Figura 19: Variação da temperatura durante o período do estudo	Pág 133
Figura 20: Variação da umidade durante o período do estudo ...	Pág 133
Figura 21: Estimativas de aumento percentual nos atendimentos totais por anemia falciforme, e respectivos intervalos de confiança de 95%, estimados em modelos pareados por temperatura	Pág 137

Figura 22: Estimativas de aumento percentual nos atendimentos por dor em pacientes com anemia falciforme, e respectivos intervalos de confiança de 95%, estimados em modelos pareados por temperaturaPág 139

Figura 23: Estimativas de aumento percentual nos atendimentos por infecção respiratória em pacientes falciformes, e os respectivos intervalos de confiança de 95%, estimados em modelos pareados por temperatura Pág 141

Figura 24: Estimativas de aumento percentual nos atendimentos totais em pacientes falciformes e os respectivos intervalos de confiança de 95%, estimados em modelos pareados por temperatura Pág 143

Figura 25: Estimativas de aumento percentual nos atendimentos por dor em pacientes falciformes e os respectivos intervalos de confiança de 95%, estimados em modelos pareados por temperatura Pág 145

Figura 26: Estimativas de aumento percentual nos atendimentos por infecção respiratória em pacientes falciformes, e os respectivos intervalos de confiança de 95%, estimados em modelos pareados por temperatura..... Pág 147

Figura 27: Estimativas de aumento percentual nos atendimentos totais em pacientes falciformes e os respectivos intervalos de confiança de 95%, estimados em modelos pareados por temperatura Pág 149

Figura 28: Estimativas de aumento percentual nos atendimentos por dor em pacientes falciformes , e os respectivos intervalos de confiança de 95%, estimados em modelos pareados por temperatura Pág 151

Figura 29: Estimativas de aumento percentual nos atendimentos por infecção respiratória em pacientes falciformes, e os respectivos intervalos de confiança de 95%, estimados em modelos pareados por temperatura Pág 153

Figura 30: Estimativas de aumento percentual nos atendimentos totais em pacientes falciformes, e os respectivos intervalos de confiança de 95%, estimados em modelos pareados por temperatura Pág 155

Figura 31: Estimativas de aumento percentual nos atendimentos por dor em pacientes falciformes, e os respectivos intervalos de confiança de 95%, estimados em modelos pareados por temperatura Pág 157

Figura 32: Estimativas de aumento percentual nos atendimentos por infecção respiratória em pacientes falciformes e os respectivos intervalos de confiança de 95%, estimados em modelos pareados por temperatura.....Pág 159

Figura 33: Estimativas de aumento percentual nos atendimentos totais em pacientes falciformes, e os respectivos intervalos de confiança de 95%, estimados em modelos pareados por temperatura Pág 161

Figura 34: Estimativas de aumento percentual nos atendimentos por dor em pacientes falciformes, e os respectivos intervalos de confiança de 95%, estimados em modelos pareados por temperatura Pág 163

Figura 35: Estimativas de aumento percentual nos atendimentos por infecção respiratória em pacientes falciformes, e os respectivos intervalos de confiança de 95%, estimados em modelos pareados por temperatura Pág 165

LISTAS DE QUADROS

Quadro 01 - Padrões de qualidade do ar adotados pela EPA – Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos	Pág 30
Quadro 02: Classificação dos poluentes do ar	Pág 32
Quadro 03: efeitos sobre a saúde associados à poluição do ar....	Pág 34
Quadro 04 - Padrões nacionais de qualidade do ar (Resolução CONAMA nº 03 de 28/06/90)	Pág 37
Quadro 05 - Critérios para episódios agudos de poluição do ar (Resolução CONAMA nº 03 de 28/06/90).....	Pág 38
Quadro 06 - Níveis máximos recomendados pela Organização Mundial da Saúde – 1995.....	Pág 39
Quadro 07 - Precursores dos aerossóis secundários e os seus componentes particulados	Pág 40
Quadro 08 - Lista das alterações cardiovasculares e pulmonares relacionadas com a exposição à poluição do ar (Künzli et al 2005)	Pág 52

LISTAS DE TABELAS

Tabela 01 - Idade das pessoas falecidas em Londres no evento de 1952 (Whittow, 1980).	Pág 24
Tabela 02: Análise descritiva dos atendimentos de pacientes com anemia falciforme no Pronto Socorro do ICr – HCFMUSP	Pág 120
Tabela 03 - Análise descritiva das variáveis utilizadas no estudo.....	Pág 127
Tabela 04 - Coeficientes da Correlação de Pearson entre a poluição do ar e variáveis climáticas	Pág 135
Tabela 05 - Coeficientes de regressão e erros padrão para PM_{10} (dia, defasagens e médias móveis) estimados em modelos com pareamento pela temperatura, dia da semana e a cada três dias, onde a variável dependente foi atendimento total por anemia falciforme.....	Pág 136
Tabela 06 - Coeficientes de regressão e erros padrão para PM_{10} (dia, defasagens e médias móveis) estimados em modelos com pareamento pela temperatura, dia da semana e a cada três dias, onde a variável dependente foi atendimento por dor.....	Pág 138
Tabela 07 - Coeficientes de regressão e erros padrão para PM_{10} (dia, defasagens e médias móveis) estimados em modelos com pareamento pela temperatura, dia da semana e a cada três dias, onde a variável dependente foi atendimento por infecção respiratória	Pág 140

Tabela 08 - Coeficientes de regressão e erros padrão para PM₁₀ (dia, defasagens e médias móveis) estimados em modelos com pareamento pela temperatura, dia da semana e a cada três dias, onde a variável dependente foi atendimento total por anemia falciforme Pág 142

Tabela 09 - Coeficientes de regressão e erros padrão para PM₁₀ (dia, defasagens e médias móveis) estimados em modelos com pareamento pela temperatura, dia da semana e a cada três dias, onde a variável dependente foi atendimento dor por anemia falciforme Pág 144

Tabela 10 - Coeficientes de regressão e erros padrão para NO₂ (dia, defasagens e médias móveis) estimados em modelos com pareamento pela temperatura, dia da semana e a cada três dias, onde a variável dependente foi atendimento infecção respiratória por anemia falciforme Pág 146

Tabela 11 - Coeficientes de regressão e erros padrão para SO₂ (dia, defasagens e médias móveis) estimados em modelos com pareamento pela temperatura, dia da semana e a cada três dias, onde a variável dependente foi atendimento total por anemia falciforme Pág 148

Tabela 12 - Coeficientes de regressão e erros padrão para SO₂ (dia, defasagens e médias móveis) estimados em modelos com pareamento pela temperatura, dia da semana e a cada três dias, onde a variável dependente foi atendimento dor por anemia falciforme Pág 150

Tabela 13 - Coeficientes de regressão e erros padrão para SO₂ (dia, defasagens e médias móveis) estimados em modelos com pareamento

pela temperatura, dia da semana e a cada três dias, onde a variável dependente foi atendimento infecção respiratória por anemia falciforme

..... Pág 152

Tabela 14 - Coeficientes de regressão e erros padrão para O₃ (dia, defasagens e médias móveis) estimados em modelos com pareamento pela temperatura, dia da semana e a cada três dias, onde a variável dependente foi atendimento total por anemia falciforme

.....Pág 154

Tabela 15 - Coeficientes de regressão e erros padrão para O₃ (dia, defasagens e médias móveis) estimados em modelos com pareamento pela temperatura, dia da semana e a cada três dias, onde a variável dependente foi atendimento dor por anemia falciforme

..... Pág 156

Tabela 16 - Coeficientes de regressão e erros padrão para O₃ (dia, defasagens e médias móveis) estimados em modelos com pareamento pela temperatura, dia da semana e a cada três dias, onde a variável dependente foi atendimento infecção respiratória por anemia falciforme

..... Pág 158

Tabela 17 - Coeficientes de regressão e erros padrão para CO (dia, defasagens e médias móveis) estimados em modelos com pareamento pela temperatura, dia da semana e a cada três dias, onde a variável dependente foi atendimento total por anemia falciforme

..... Pág 160

Tabela 18 - Coeficientes de regressão e erros padrão para CO (dia, defasagens e médias móveis) estimados em modelos com pareamento pela temperatura, dia da semana e a cada três dias, onde a variável dependente foi atendimento dor por anemia falciforme
..... Pág 162

Tabela 19 - Coeficientes de regressão e erros padrão para CO (dia, defasagens e médias móveis) estimados em modelos com pareamento pela temperatura, dia da semana e a cada três dias, onde a variável dependente foi atendimento infecção respiratória por anemia falciforme
..... Pág 164

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

Em 1981 durante o lançamento do ônibus espacial Columbia, foi colocado em órbita um instrumento conhecido como MAPS (Measurement of Air Pollution from Satélite). Foi realizada, então, a primeira mensuração da alta concentração de Monóxido de Carbono (CO) sobre a Ásia tropical, África e América do Sul, tornando claro que a poluição do ar é certamente um assunto de implicações internacionais (Figura 1) (Akimoto 2003).

Figura 1: Mapa da Poluição do ar global produzido pela Envisat's SCIAMACHY

As imagens mostraram que a poluição atmosférica não deriva apenas da produção de energia industrial, mas também da queima de combustível derivado do petróleo, incêndios florestais, queima de restos agrícolas e combustão de derivados vegetais.

A imagem mostrou a media global da concentração de dióxido de nitrogênio (NO_2) da troposfera na coluna de densidade vertical (VCD) entre janeiro de 2003 e junho de 2004, como medido pelo instrumento SCIAMACHY no ESA'sa Envisat. A escala é de 10^{15} moléculas/ cm^2 . A imagem foi produzida por S. Beirle, U. Platt and T. Wagner of the University of Heidelberg's Institute for Environmental Physics. (ESA, 2006)

O significado desse achado é global. Não importa a origem da população, seja de países desenvolvidos, em desenvolvimento ou pouco desenvolvidos A poluição atmosférica afeta a todos não importando a sua origem geográfica.

A poluição do ar, particularmente nas cidades, certamente não é um problema novo. As mudanças ambientais da terra são tão velhas como o próprio planeta. O homem, através do seu desenvolvimento ajudou a alterar o ambiente precocemente, desde os tempos da idade da pedra (Simeonov, 2006).

A poluição do ar como resultado das atividades do ser humano tem sido característica do desenvolvimento urbano há séculos desde a descoberta do fogo até a utilização de combustível de origem vegetal como carvão, resíduos das colheitas, esterco e madeira como fonte de energia para cozimento dos alimentos, aquecimento, assim como em outras necessidades domésticas. (AMDUR, 1990).

Aliado ao desenvolvimento humano temos o aumento da atividade econômica e crescimento populacional com a utilização de recursos de uma

forma desordenada além da intensificação da utilização da energia com um maior destaque a partir da revolução industrial.

A fumaça sulfurosa residual, já era descrita como causadora de mal estar nas populações urbanas da antiga Roma havendo inclusive descrição de mal estar decorrente do excesso de fumaça. Na Idade Média, com o incremento da urbanização, a utilização de carvão para o aquecimento das habitações normalmente apinhadas, criava uma atmosfera de fumaça sulfurosa, cuja sujeira resultante pairava sobre a cidade. No século XIII, foram tomadas as primeiras medidas para regulamentar o ar pelo Rei Eduardo I da Inglaterra que instituiu normas para o uso e a queima de carvão na cidade de Londres. (Amdur, 1990)

O problema da pobre qualidade do ar já é bem documentado desde o século XVII. (Hill, 1997).

John Evelyn, em 1661, (Simonov, 2006) descreveu o ar de Londres: “a cloud of sea- coal, as there be a remblence of hell upon earth, it is in this volcano in a foggy day: this pestilent smoke, wich corrodes the very iron, and spoils all the movables, leaving soot on all things that it lights: and so fatally seizing on the lungs of inhabitants, that cough and consumption spare no man” (*“uma nuvem de carvão, como se fosse o inferno por sobre a terra, e esta em um vulcão nos dias de fog: esta fumaça pestilenta, que corrói o ferro e saqueia todos os bens móveis, deixando fuligem em todas as coisas que brilham: e fatalmente se apodera dos pulmões dos habitantes, essa tosse e consumo não poupam nenhum homem.”*).

O processo de criação de energia radiante utilizada inicialmente para o cozimento dos alimentos e aquecimento progrediu através dos tempos para a conversão da energia radiante em energia mecânica necessária para os processos industriais. O uso de carvão, óleo e derivados de combustíveis fósseis intensificaram-se a partir da revolução industrial (Amdur, 1990 ; Simeonov, 2006).

Essa intensificação da utilização da energia que se iniciou na revolução industrial apresentou o seu custo, pois a combustão dos derivados fósseis e da biomassa acabaram por gerar a poluição, (Simeonov, 2004) fato que acompanha a humanidade até os dias atuais.

Mas o que é a poluição?

A poluição é qualquer substância introduzida em nosso meio ambiente que vai afetar de uma forma adversa a utilização dos recursos disponíveis. Podemos considerar a poluição atmosférica como a existência de uma substância química que compõem o ar fora do lugar. (Hill ,1997)

A poluição acontece porque nenhum processo natural ou humano como a manufatura ou queima de combustível é 100% eficiente. Cada processo produz poluição e/ou perda de energia. A falta de cuidado ou tecnologias inadequadas para o fornecimento de energia, agrava a quantidade de poluição produzida. (Hill,1997)

Praticamente, todas as substâncias químicas e qualquer material gerado pelo homem ou pela natureza podem produzir poluição. (Hill,1997) Como dizia o médico suíço Paracelsus, em meados do século XVI, toda a substância conhecida pelo homem é veneno na dependência do grau da sua

exposição, não causando surpresa, portanto, o conhecimento atual de que a poluição do ar e aumenta a morbidade e a mortalidade inclusive das pessoas mais sensíveis.

Na Inglaterra, durante a revolução Industrial nos séculos XVIII e XIX, o uso do carvão nas cidades acontecia em larga escala, tanto para uso industrial como para uso doméstico. Esta era a matriz energética conhecida e em consequência disso os níveis de poluição atingidos eram elevados.

Quando da existência de condições favoráveis para a formação da neblina (fog), havia um aumento maior dos níveis de poluição e o smog (fumaça e neblina) era formado. Os efeitos da poluição nos edifícios e vegetação se tornaram óbvio. Em 1875, o “Public Health Act” continha uma secção relacionada à fumaça com intenção de reduzir a poluição do ar nas áreas urbanas (Committee of the Environmental and Occupational Health Assembly of the American Thoracic Society, 1996).

A história da poluição do ar no século XX se inicia com o desenvolvimento industrial de forma global em todos os continentes, com cidades modernas com atmosfera saturada de fumaça, ferrugem e dióxido de enxofre. Muitos políticos e industriais estavam convencidos que a fumaça era o preço a se pagar por esse desenvolvimento. (Simeonov, 2006)

O século XX apresentou-se como um século de muitas transformações, com mudanças intensas no desenvolvimento humano. A maior utilização de recursos ocorreu tanto em maior escala, como em maior velocidade e dimensão.

Aliado ao crescimento industrial, o segundo maior contribuinte para a poluição atmosférica foi o desenvolvimento dos veículos automotores que contribuíram para a formação da poluição com a liberação de monóxido de carbono e emissão de chumbo na atmosfera dos centros urbanos. (Simeonov, 2006)

A atmosfera é um envoltório gasoso fino que envolve a terra. É um lugar dinâmico que apresenta aproximadamente 100 km de forma compacta. Além do oxigênio e hidrogênio as camadas atmosféricas contêm muitos gases como o dióxido de carbono, ozônio e dióxido de enxofre. Adicionalmente metano e clorofluorocarbonetos estão presentes. No século XX, as atividades humanas colocaram mais do que gases na atmosfera. A queima de combustível fóssil, a fundição de metais e a perda nas incinerações liberaram milhares de toneladas de metais potencialmente tóxicos no ar. Não devemos esquecer as emissões de chumbo que foram e ainda são originárias principalmente dos escapamentos automobilísticos. (Hill,1997), embora a gasolina atualmente não contenha mais chumbo na maioria dos países.

Na última metade do século XX, várias publicações sobre os episódios de poluição atmosférica e sua correlação com altas concentrações de poluentes, estimularam o conhecimento médico sobre os perigos da poluição do ar.

Alguns casos emblemáticos de excesso de poluição do ar e efeitos adversos ocorridos na primeira metade do século passado motivaram a

realização de vários estudos epidemiológicos sobre a associação entre os poluentes e a morbi-mortalidade.

Em dezembro de 1930 ocorreu o primeiro episódio no Vale de Meuse na Bélgica. A região apresentava uma das áreas de grande concentração industrial com cerca de 20 quilômetros de comprimento. Faziam parte da região usinas siderúrgicas, metalúrgicas, centrais de produção de energia elétrica, minas de carvão, carvoarias, fábricas de vidros, de fertilizantes e de fundição de zinco com utilização de fornos a carvão ou a gasogênio entre outros (fig. 2).

Figura 2: Vale de Meuse 1930

Entre 1 e 5 de dezembro de 1930, um espesso nevoeiro cobriu uma grande parte da Bélgica. Havia ausência de ventos e de chuva o que dificultou a dispersão dos poluentes que permaneceram estacionados sobre

a região. Essa condição atmosférica contribuiu para o acúmulo de poluentes aéreos como o dióxido de enxofre (SO_2), ácido sulfúrico misto e gases fluorídricos. A partir de 3 de dezembro, centenas de pessoas dos vilarejos situados na porção mais estreita do Vale de Meuse entre as cidades de Huy e Liege começaram a apresentar problemas intensos de origem respiratória. Mais de 60 pessoas morreram nos 3 dias subseqüentes, o que representava mais de 10 vezes a taxa de mortalidade normal esperada. As pessoas mais afetadas foram os idosos, os asmáticos, os debilitados ou aqueles com doenças cardíacas prévias. Interessante notar que até as pessoas previamente híginas apresentaram quadro respiratório. As crianças também foram afetadas, porém nenhuma morreu. Também foi descrita a existência de problemas respiratórios no rebanho bovino. (Fircket, 1931; Nemery et al., 2001; Bell e Davis, 2001).

Investigadores concluíram que os sinais e sintomas se relacionavam à irritação local na mucosa diretamente exposta ao ar exterior. Atribuíram à baixa temperatura e à densidade do nevoeiro a condição que prevaleceu sobre uma grande parte da Bélgica.

Em 1948, nos Estados Unidos, estado da Pensilvânia, na cidade de Donora, do dia 27 a 30 de outubro ocorreu uma intensa inversão meteorológica anticiclone que se assentou no vale da cidade (figura 3) que recebia a poluição das metalúrgicas, carvoarias, e fornalhas industriais para aço e ferro. Devido à inversão térmica, não houve a dispersão dos diversos poluentes emitidos pelas indústrias da região. Dezesete pessoas morreram no sábado, dia 30 de outubro e mais três pessoas no decorrer da semana.

Essa taxa de óbitos foi 6 vezes maior do que a esperada para as regiões de Donora e Webster Hollow que apresentava na época, uma população de 14.000 pessoas. A poluição foi tão intensa, que as funerárias locais não tinham caixões suficientes e muitos moradores foram evacuados. Houve também um aumento de sintomatologia cardio –respiratória em aproximadamente metade da população. (David DL; 2000; Schrenk et al., 1.949 apud Committee of the Environmental and Occupational Health Assembly of the American Thoracic Society, 1996; Bell et al., 2001).

Figura 3: Donora e cercanias 1948.

Em 1952 do dia 5 ao dia 9 de dezembro, uma espessa nuvem de poluição cobriu Londres. O tempo estava frio tanto em Londres como nas outras cidades, mas a confluência de frentes de alta pressão reduziu o movimento do ar para próximo de zero na região sudoeste inglesa durante a

segunda semana daquele mês. (figura 4) A massa de ar estacionada resultou em uma inversão térmica no vale do Tamisa e em um aumento extremamente rápido no conteúdo particulado do smog (neblina + fumaça). O rápido aumento da poluição foi seguido, por um intervalo de aproximadamente 1 dia (ou menos), de um aumento na taxa de óbitos. (Schwartz , 1994).

Na região administrativa de Londres, 945 pessoas morreram na semana que terminou no dia 5 de dezembro. No fim da semana seguinte (dia 13), houve um aumento do número de óbitos para 2484 pessoas. Nas outras 166 regiões administrativas da Inglaterra e de Gales, excluindo a cidade de Londres, o número de mortes na semana que terminou em 6 de dezembro foi de 4585 e 4749 na semana subsequente (Schwartz , 1994), mostrando que o efeito do aumento da concentração de poluição atmosférica foi muito menor fora da cidade de Londres.

Figura 4: Londres 1952 durante o período do smog

A mortalidade ocorreu em todas as faixas etárias, porém a superior a 65 anos foi a mais acometida. As doenças relacionadas com a mortalidade, nesse episódio, foram em maior frequência; bronquite, enfisema, tuberculose, pneumonia, influenza e doença degenerativa miocárdica. Ocorreram 20 óbitos por degeneração miocárdica na primeira semana sendo que 25% das pessoas que morreram apresentavam concomitantemente alguma doença respiratória. Na segunda semana, o número de óbitos por degeneração miocárdica aumentou para 53, dos quais 43% sofriam de alguma doença respiratória concomitante. O número de casos de morte súbita, que na

primeira semana foi de 44, aumentou na semana seguinte para 198 (Schwartz, 1.994a).

Tabela 1 - Idade das pessoas falecidas em Londres no evento de 1952 (Whittow, 1980).

IDADE	Período de 7 dias anterior ao evento	Período de 7 dias durante o evento
Todas as idades	945	2484
Menos de 4 semanas	16	28
4 semanas a 1 ano	12	26
1-14 anos	10	13
15-44 anos	61	99
45-64 anos	237	625
65-74 anos	254	717
75 ou mais	355	949

Fonte: **Whittow, 1980**

Nessa época, não foram notadas epidemias concomitantes na Inglaterra. O aumento das concentrações de poluentes foi menor fora de Londres. As consultas hospitalares no departamento de emergência triplicaram para doenças respiratórias e duplicaram para doenças cardiovasculares durante o período do smog.

O padrão de aumento e decréscimo da poluição do ar e da mortalidade diária em Londres durante esse episódio deixa poucas dúvidas de que o aumento da mortalidade se deveu à poluição do ar.

Esse evento relacionado à poluição atmosférica resultou em aproximadamente 3000 mortes a mais do que o normal durante as três primeiras semanas de Dezembro de 1952. Com uma taxa de mortalidade

mais que três vezes o normal para esse período, o fog Londrino de 1952 tornou-se um estimulante desafio para o estudo epidemiológico da poluição do ar. Checar o número de mortes.

Schwartz comparou a mortalidade diária e as concentrações de material particulado total de 2 a 5 de dezembro, período de 4 dias anterior ao episódio ocorrido durante 6 a 9 de dezembro. O aumento médio da concentração de material particulado foi de $1.200 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Em um modelo de risco relativo, isso corresponde a um risco de 1.06 na mortalidade para um aumento de $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ na concentração do poluente (Schwartz, 1994b).

No período do smog, houve um pequeno aumento no número de mortes por bronquite e enfisema sem a presença de algum outro fator concomitante. Na comparação das causas de morte não respiratórias durante o período 1-4 de dezembro e de 5-8 do mesmo mês, a degeneração miocárdica aconteceu em 20 casos na primeira semana, sendo que 25% destes casos apresentavam concomitantemente alguma doença respiratória. Na segunda semana, o número de óbitos por degeneração miocárdica teve um acréscimo de 53 casos, sendo que 43% dos pacientes sofriam de alguma doença respiratória concomitante. No que tange aos casos de morte súbita, houve um aumento de 44 casos na primeira semana para 198 casos na segunda semana. (Schwartz, 1994).

O grande e repentino aumento de morbidade e mortalidade que acompanharam esses três episódios corroboraram os fatos já demonstrados que a poluição atmosférica podia causar efeitos adversos sobre a saúde

humana. O aumento da mortalidade associada a tais eventos forneceu as primeiras medidas quantitativas dos efeitos adversos da poluição do ar.

Os três eventos citados acima (Vale de Meuse, Donora e Londres) apresentaram alguns fatores em comum: (Schwartz , 1994).

1. Os incidentes ocorreram em locais com ar densamente poluído pela combustão do carvão para aquecimento.
2. Presença de centrais de produção de energia elétrica.
3. Elevação da concentração de material particulado.
4. Elevação da concentração de óxidos sulfúricos.
5. Condições desfavoráveis para a dispersão dos poluentes com a presença da nuvem de poluição estacionada por 4- 5 dias.
6. Aumento do número de doentes decorrentes do aumento da poluição
7. Incremento na mortalidade e morbidade principalmente em idosos e quase exclusivamente por doenças respiratórias e cardiovasculares.

Várias análises posteriores indicaram a real grandeza dos efeitos da poluição do ar sobre a saúde relacionados ao evento do Smog de Londres em 1952. Os efeitos sobre a saúde estenderam-se por um período de tempo maior do que o originariamente estimado. As mortes respiratórias e a morbidade ocorridas em janeiro e fevereiro são altamente correlacionadas com as médias de SO_2 e com a concentração total do poluente para a semana anterior à semana do evento o que sugeriu que o aumento da

morbidade e da mortalidade pudesse ocorrer por exposições cumulativas ou por um efeito de defasagem.

O episódio de poluição em Londres associou-se a um aumento da morbidade e da taxa de mortalidade em um período de 2,5 meses posteriores. Mostrou-se alta correlação entre os níveis de poluição do ar e a morbi - mortalidade, o que indicou que houve uma influência também na mortalidade a longo prazo. (Bell, 2001)

Pesquisas atuais sugerem que o episódio de poluição de Londres em 1952 apresentou efeitos imediatos e crônicos sobre a saúde pública. Novas evidências existem sobre o impacto crônico sobre a saúde, até mesmo de níveis de concentrações baixas de poluição, particularmente sobre as doenças cardíacas assim como as respiratórias. (Pope 2000, Peters et al, 2000).

Em 1.962 um novo episódio de poluição excessiva acometeu o inverno londrino; houve registro de 340 óbitos a mais do que o esperado, sendo esse valor aproximadamente 6 vezes menor do que o ocorrido em 1.952 (Scott, 1.963).

Em dezembro de 1991, de 12 a 15 de dezembro, uma nuvem de poluição densa com altos níveis de dióxido de nitrogênio e de material particulado (PM) estacionou sobre Londres. A concentração de material particulado chegou a 228 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, comparável aos níveis alcançados no episódio de 1952. Houve um aumento de 10% da taxa de mortalidade durante estes dias. (Bown, 1994).

Vários estudos mostraram que os níveis de poluição do ar em muitas cidades de países desenvolvidos e subdesenvolvidos estão associados com um aumento das taxas de mortalidade e de morbidade o que justifica a preocupação crescente de que a poluição do ar continua a ser um perigo para a saúde pública.

Vários foram os incidentes associados ao aumento extremo de poluição (dióxido de enxofre e fumaça), relacionados às condições atmosféricas propícias para a não dispersão dos mesmos, o que causou efeitos deletérios à saúde. Inúmeros estudos epidemiológicos, experimentais e clínicos são realizados com a intenção de se ter um melhor conhecimento dos poluentes e de seus efeitos sobre a saúde. Não se restringe apenas à observação do aumento da morbidade e mortalidade, mas também aos estímulos para o desenvolvimento de propostas para controle dos efeitos indesejáveis provocados pela poluição e medidas de controle das emissões de poluentes. Há, nos últimos anos, avanços significativos no conhecimento pertinente à poluição do ar e seus efeitos sobre a saúde humana (Bernstein, 2004).

Nos Estados Unidos e na Europa, foram adotadas uma série de medidas a partir da década de 50 no intuito de se identificar os poluentes mais comumente encontrados em centros urbanos e regulamentar padrões de qualidade do ar com o propósito de se evitar danos à saúde pública.

Em 1970, a agência responsável pela proteção ambiental ("Environmental Protection Agency - EPA") estabeleceu quais eram os

poluentes mais importantes, que poderiam causar danos à saúde da população e ao bem estar das pessoas.

Foram identificados seis poluentes como os mais abundantes nos centros urbanos: material particulado inalável (partículas com diâmetro menor que $10\text{ }\mu\text{m}$ - PM_{10}) , ozônio (O_3), dióxido de enxofre (SO_2), dióxido de nitrogênio (NO_2), monóxido de carbono (CO) e chumbo (Bascon ,1.996a). Após a análise de todas as evidências de importância, a Organização Mundial da Saúde e a “EPA” e a União Européia estabeleceram padrões de qualidade do ar ambiente dentro de uma margem de segurança definida (Brunercreef, 2002) (Quadro 1).

Esses padrões são aqueles necessários para proteger não apenas a saúde dos grupos mais susceptíveis, mas também de toda a população.

Quadro 1 - Padrões de qualidade do ar adotados pela EPA – Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos.

POLUENTE	TEMPO DE AMOSTRAGEM	PADRÃO PRIMÁRIO ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)
Partículas inaláveis (PM_{10})	24 horas	150
	Média Aritmética Anual	50
Partículas inaláveis finas ($\text{PM}_{2,5}$)	24 horas ¹	65
	Média Aritmética Anual	15
Dióxido de enxofre	24 horas ²	365
	Média Aritmética Anual	80
Dióxido de nitrogênio	Média Aritmética Anual ⁽²⁾	100
Monóxido de carbono	1h ⁽²⁾	40.000
		35ppm
		10.000
	8 h ⁽²⁾	9 ppm
Ozônio	1h ⁽²⁾	235
		0,12ppm
		157
	8 h ⁽²⁾	0,08 ppm
chumbo	Média Aritmética Trimestral	1,5

Fonte: (Manual CETESB 2004)

(1) A média aritmética das médias anuais (calculadas a partir das médias de 24 horas) dos últimos três anos consecutivos não pode ultrapassar $15\mu\text{g}/\text{m}^3$ e a média de três anos dos percentis 98 de cada ano não pode ultrapassar $65\mu\text{g}/\text{m}^3$ para nenhuma estação da região.

(2) Não deve ser excedido mais que - uma vez ao ano.

- (3) Uma região atende ao padrão de 8h de O₃ se a média de 3 anos do 4º valor mais alto. (máximas diárias da média de 8h) de cada ano for menor ou igual a 0,08 ppm.

Na atualidade, a poluição do ar derivada da combustão de combustível fóssil é presente em uma concentração menor que 50 anos atrás, sendo que outros componentes ganharam proeminência. A poluição do ar fotoquímica caracterizada por altas concentrações de ozônio durante os dias quentes e no verão começou a ser encontrada não só em locais como Los Angeles, Cidade do México e São Paulo, mas também em várias regiões européias. O Óxido de Nitrogênio produzido pela frota crescente de veículos automotores cresceu até recentemente. As partículas aéreas mudaram de tamanho de distribuição e de composição, o que alterou a sua toxicidade. (Brunekreef, 2002).

A poluição do ar se origina em várias fontes, sendo que a principal é a combustão de produtos de origem fóssil. Os poluentes do ar podem ser classificados pela sua origem, composição química, tamanho e modo de liberação no ambiente (“indoor” situado dentro de ambientes internos e “outdoor” ao ar livre). O quadro 2 mostra a classificação dos poluentes do ar

Quadro 2 - Classificação dos poluentes do ar

<p>A. Poluentes primários e secundários</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Primários: poluentes emitidos diretamente dentro da atmosfera (ex: SO₂, algumas espécies de NO_x-óxido <i>de nitrogênio</i>, CO e PM) b. Secundários: poluentes que são formados no ar como resultado de reações químicas com outros poluentes e gases (ex: O₃, NO_x e alguns particulados)
<p>B. Poluentes internos e externos (indoor e outdoor)</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Poluentes Indoor <ul style="list-style-type: none"> 1. origem: cozimento e combustão, suspensão de partículas, materiais de construção, ar condicionado, produtos de consumo, fumo, aquecimento, agentes biológicos 2. produtos: combustão de produtos (tabaco e madeira), CO, CO₂, SVOC – <i>specif volatile organic compounds</i>-COV (aldeídos, álcool, cetonas), micróbios e agentes orgânicos, poeira, gases tóxicos e fibras de vidro. b. Poluentes outdoor <ul style="list-style-type: none"> 1. origem: industrial, comercial, transporte, urbano, regional, agricultura e natural 2. produtos: SO₂, O₃, NO_x, CO, PM, COV
<p>C. Poluentes gasosos e particulados</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Gasoso: SO₂, NO_x, ozônio, CO, COV (ex: dioxinas, benzeno, aldeídos...) b. Particulados: PM grandes (2,5 - 10µm; regulação padrão = PM₁₀) PM fino (0,1- 2,5 µm; padrão de regulação = PM_{2,5}) e PM ultrafino (< 0,1 µm ; não regulado)

Fonte: Aléxis et al 2004

Os poluentes que são diretamente emitidos na atmosfera são conhecidos como primários, enquanto os que são resultados de reações químicas com outros poluentes ou atmosfera são conhecidos como poluentes secundários. Embora haja uma relação direta entre a emissão dos poluentes primários e as suas concentrações ambientais, uma redução dos precursores não leva automaticamente a uma diminuição proporcional dos níveis de poluentes secundários.

As partículas de poluição em suspensão, designadas como material particulado ambiental (PM) são classificados em 3 categorias:

- PM com diâmetro aerodinâmico entre 2,5 e 10 μm : é derivado de ambientes terrosos, poeira de estrada (de freios e pneus), ruínas de construção ou agregação de pequenas partículas de combustão.
- PM fino com diâmetro aerodinâmico < 2,5 μm : é formado durante a combustão de combustível fóssil.
- PM ultrafino com diâmetro aerodinâmico < 0,1 μm : é formado durante a combustão de combustível fóssil.

Os efeitos decorrentes à exposição à poluição do ar na saúde são diversos como mostrados a seguir (Quadro 3).

Quadro 3 - Efeitos sobre a saúde associados à poluição do ar.

EFEITOS SOBRE A SAÚDE E MARCOS BIOLÓGICOS DE RESPOSTA ASSOCIADOS À POLUIÇÃO DO AR

- Excesso de mortalidade cardiorespiratória
 - Mortes por doenças cardíacas e pulmonares em um número maior do que o esperado
- Aumento do uso de serviços de saúde
 - Aumento de hospitalizações, visitas médicas, visitas à emergência.
- Exacerbação da asma
 - Aumento de visitas médicas e uso de medicações
 - Diminuição do peak flow
- Aumento das doenças respiratórias
 - Aumento de infecções respiratórias, visitas médicas e sintomas episódicos.
- Diminuição da função pulmonar
 - Espirometria, taxa do peak flow, resistência das vias aéreas.
- Aumento da reatividade das vias aéreas
 - Alteração da resposta com metacolina, carbacol, histamina e ar frio.
- Inflamação pulmonar
 - Influxo das células inflamatórias, mediadores e proteínas.
- Alteração das defesas do hospedeiro
 - Alteração do clearance muco ciliar, função de macrófagos, resposta imune.

Fonte: Committee of the Environmental and Occupational Health Assembly of the American Thoracic Society, 1996

1.1. POLUENTES

Sabe-se hoje que a exposição aguda aos poluentes externos é causa de morbidade e mortalidade cardiorespiratória. A exposição crônica ou repetida a baixos níveis de poluição também é causa de excesso de morbidade e mortalidade de causas respiratórias. (Bascom, 1996.).

A poluição do ar pode ocorrer de forma dependente e independente da atividade humana, pois há uma diversidade de ocorrências naturais que podem causar poluição aérea como a poeira, sujeira, pólen e fungos. Alia-se a esse resultado, a existência das atividades humanas que geram as diversas misturas complexas de poluentes nos diversos ambientes externos.

A poluição do ar externo é assunto de saúde pública a partir do momento em que todos nós cidadãos podemos ser potencialmente expostos ao ar externo dentro das nossas comunidades. (Bascom, 1996).

As agências reguladoras dos Estados Unidos, a União Européia, a Organização Mundial da Saúde e em São Paulo a CETESB adotam critérios e estabelecem limites na regulação da poluição do ar. Essas agências reguladoras têm por finalidade controlar e antecipar os efeitos deletérios da poluição do ar contribuindo com isso para a melhoria da saúde pública. (Quadro 1, 4,5 e 6).

Os poluentes normalmente identificados e para os quais se estabelecem padrões são o ozônio (O_3), SO_2 , material particulado (PM_{10}), NO_2 , CO e Pb. (Quadro 4).

Os padrões de qualidade das diversas agências são muito próximos entre si. O que se pretende com a utilização desses padrões é proteger a saúde de todos os grupos populacionais susceptíveis. Um grupo é considerado susceptível se este demonstra uma resposta diferente da população geral a um poluente em nível baixo ou em grau mais alto do que o resto da população geral. Sabe-se que os indivíduos portadores de asma, de enfisema e de cardiopatias graves são identificados como mais susceptíveis.

Essas medidas padrão também demonstraram a preocupação da saúde pública sobre o material particulado ambiental porque, os estudos epidemiológicos mostraram um aumento da morbidade e da mortalidade cardiorespiratória com um aumento dos níveis ambientais de PM_{10} e $PM_{2,5}$

A Agencia Americana de Proteção Ambiental a EPA (US Environmental Protection Agency) estabeleceu medidas regulatórias padrão para o PM_{10} e $PM_{2,5}$. (partículas com diâmetro aerodinâmico de 10 μm e 2,5 μm respectivamente).

A mensuração do $PM_{2,5}$ é feita separada do PM_{10} para garantir um adequado controle até mesmo das partículas menores que possuem menores massas, mas que podem, por conseguinte ser mais facilmente inaláveis e por isso mais tóxicas. No que tange às partículas ultrafinas, sabe-se muito menos sobre os seus riscos. Estudos recentes mostraram que as partículas ultrafinas penetram na circulação sistêmica e exercem uma maior toxicidade do que os outros particulados decorrente da alta concentração de metais de transição e de substâncias químicas redutoras. (Bernstein 2004).

Quadro 4 - Padrões nacionais de qualidade do ar (Resolução Conselho Nacional do Meio Ambiente - CONAMA nº. 03 de 28/06/90)

Poluente	Tempo de Amostragem	Padrão Primário ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	Padrão Secundário ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)
Partículas totais	24 horas¹	240	150
Em suspensão	MGA²	80	60
Partículas inaláveis	24 horas¹	150	150
	MAA³	50	50
Fumaça	24 horas¹	150	100
	MAA³	60	40
Dióxido de enxofre	24 horas¹	365	100
	MAA³	80	40
Dióxido de nitrogênio	1 hora¹	320	190
	MAA³	100	100
Monóxido de carbono	1 hora¹	40.000	40.000
		35 ppm	35 ppm
	8 horas¹	10.000	10.000
		9 ppm	9 ppm
Ozônio	1 hora¹	160	160

Fonte: Manual CETESB 2004

- 1- Não deve ser excedido mais que uma vez ao ano
- 2- Média geométrica anual
- 3- Média aritmética anual

O nível de atenção é declarado pela CETESB com base na Legislação Estadual que é mais restritiva ($200 \mu\text{g}/\text{m}^3$)

Quadro 5 - Critérios para episódios agudos de poluição do ar (Resolução CONAMA nº. 03 de 28/06/90)

PARÂMETROS	ATENÇÃO	ALERTA	EMERGÊNCIA
Partículas totais em suspensão ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) – 24 horas	375	625	875
Partículas inaláveis ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) – 24 horas	250	420	500
Fumaça ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) – 24 horas	250	420	500
Dióxido de enxofre ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) – 24 horas	800	1.600	2.100
SO₂ x PTS ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) – 24 horas	65.000	261.000	393.000
Dióxido de nitrogênio ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) – 24 horas	1.130	2.260	3.000
Monóxido de carbono (ppm) – 8 horas	15	30	40
Ozônio ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) – 1horas	400*	800	1000

Fonte: Manual CETESB 2004

O nível de atenção é declarado pela CETESB com base na Legislação Estadual que é mais restritiva ($200 \mu\text{g}/\text{m}^3$).

VALORES DE REFERÊNCIA INTERNACIONAIS DE QUALIDADE DO AR

Quadro 6 - Níveis máximos recomendados pela Organização Mundial da Saúde – 1995

POLUENTE	CONCENTRAÇÃO	TEMPO DE AMOSTRAGEM
Dióxido de enxofre	125 µg/m ³	24 horas
Dióxido de nitrogênio	200 µg/m ³	1 hora
Monóxido de carbono	10 mg/m ³ (9 ppm)	8 horas
Ozônio	120 µg/m ³	8 horas

Fonte: Manual CETESB 2004

Analisaremos a seguir os diversos poluentes do ar e as suas características.

1.1 a - Material Particulado

A mistura que fica suspensa no ar, que é composta de partículas líquidas e sólidas cuja composição e tamanho são variados na dependência de suas fontes emissoras é conhecida como material particulado. (EPA, 2006; WHO, 2005)

Essas pequenas partículas, locadas no ar ambiente, originam-se de uma gama variada de fontes. É útil distinguir as partículas que são

diretamente emitidas (partículas primárias) das que são formadas na atmosfera originadas dos gases precursores (partículas secundárias). Os dois tipos de partículas são originados de fontes naturais e de atividades humanas. A origem dessas partículas pode ser biológica como o pólen, partes de plantas, partes de animais e geológica como poeira e sal marinho. A origem antropogênica das partículas primárias inclui a combustão de óleo, tratamento dos diversos materiais na produção industrial, abrasão mecânica de várias superfícies como ruas, estradas pneus e breques e atividades agrícolas. Muitos dos poluentes aéreos gasosos como o dióxido de enxofre, óxidos de nitrogênio, amônia e compostos orgânicos voláteis (COV) atuam como precursores para a formação das partículas secundárias (aerossóis) na atmosfera. (Manual Cetesb 2004)

Quadro 7 - Precursores dos aerossóis secundários e os seus componentes particulados

PRECURSOR	COMPONENTE PARTICULADO
Dióxido de enxofre	Sulfato
Óxidos de nitrogênio	Nitrato
Amônia	Amônia
COV antropogênico	Vários compostos de carbono orgânico
COV biológico	Vários compostos de carbono orgânico

Fonte: (Manual Cetesb 2004)

Os efeitos adversos do material particulado na atmosfera começam pelos aspectos estéticos, pois estes interferem na visibilidade e se associam à produção de corrosão e sujeira em superfícies (CETESB, 1.997).

O seu tamanho, definido pelo diâmetro de uma esfera densa que tem a mesma velocidade de sedimentação da partícula em questão, é expresso em relação ao seu tamanho aerodinâmico. (Bascon et al., 1.996; Dockery e Pope, 1.994).

As partículas como já citado acima também podem ser divididas em três grupos segundo o seu tamanho:

- **partículas grandes** - apresentam o diâmetro entre 2,5 e 10 μm e geralmente apresentam o pH básico. Derivam-se de combustões descontroladas, dispersão mecânica do solo ou outros materiais da crosta terrestre que ficam suspensos através de processos mecânicos e da névoa oceânica que é produzida pelas ondas, e que contém muito cloreto de sódio. Partículas biológicas como polens e esporos também estão incluídas nesta categoria (Koutrakis, 1.997).
- **partículas pequenas ou finas** - apresentam o diâmetro aerodinâmico menor do que 2.5 μm e apresentam freqüentemente pH ácido. Os sulfatos e nitratos na forma de aerossóis constituem, em geral, uma grande fração dessas partículas. São provenientes da combustão de fontes estacionárias como incineradores, termelétricas e de fontes móveis como veículos automotores. Devido ao seu tamanho podem atingir as porções mais inferiores do trato respiratório.

- **partículas ultrafinas** - com diâmetro aerodinâmico $< 0,1 \mu\text{m}$: é formado durante a combustão de combustível fóssil.

O material particulado, por ter a sua origem decorrente de fontes móveis e estacionárias variando em termos de composição física, conteúdo químico e tamanho. As partículas pequenas são as que representam maior risco à saúde humana. As partículas pequenas ou finas podem até se depositar na árvore respiratória. Essas partículas têm a habilidade de alcançar as regiões mais inferiores do trato respiratório e contribuem para os efeitos negativos sobre a respiração e sobre o sistema respiratório. Esses efeitos levam a um agravamento das doenças respiratórias existentes assim como das doenças cardiovasculares, anomalias nas defesas imunológicas, lesão aos tecidos pulmonares, carcinogênese e pode levar até a morte prematura. (Regional Environmental Center)

As partículas grandes são removidas após se depositarem no trato respiratório pelos espirros, aparelho mucociliar, pela tosse e deglutição, enquanto as partículas que atingem as porções mais distais das vias respiratórias são fagocitadas pelos macrófagos alveolares, sendo posteriormente removidas pelo aparelho mucociliar ou sistema linfático. (EPA, 2003 ; WHO, 2006)

O material particulado pode levar a irritação pulmonar e doenças respiratórias. Deve ser lembrado, porém, que os efeitos do material particulado variam de forma considerável na dependência da composição das diversas substâncias de diferentes tamanhos e quantidades que podem ter

ação potencialmente carcinogênica e mutagênica. Carbono elementar, hidrocarbonetos poliaromáticos e bases metálicas tóxicas estão entre os constituintes do material particulado de grande importância com ação sobre a saúde humana. (Regional Environmental Center, 2006)

O material particulado e SO_2 têm uma atuação sinérgica. Desta maneira, os particulados transportam o SO_2 para a parte inferior do trato respiratório que não poderia ser alcançado de outra forma. O SO_2 normalmente é absorvido pelas paredes do trato respiratório superior. As reações químicas entre o SO_2 e o material particulado podem formar novos compostos como o ácido sulfúrico e o bisulfato de amônia, conhecidos como aerossóis ácidos. (EPA, 2003 ; WHO 2006; Regional Environmental Center, 2006)

Estudos recentes sugerem que uma pequena variação na exposição ao material particulado esta associada com efeitos sobre a saúde, até com baixos níveis de exposição (abaixo de $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$).

1.1 b - Dióxido de Enxofre (SO_2) e Aerossóis Ácidos

O dióxido de enxofre pertence à família dos gases SO_x . Esses gases são formados quando combustíveis que contém enxofre (principalmente carvão e óleo) sofrem combustão. (EPA, 2003)

O SO_2 e os aerossóis ácidos assim como o material particulado formam um grupo complexo de poluentes distintos que apresentam fontes comuns e que usualmente variam na sua concentração. (Bascon, 1996 a).

Resultam da combustão de combustíveis de origem fóssil como carvão e petróleo sendo que as fontes principais são os automóveis, as indústrias e as termoeletricas. (Regional Environmental Center, 2006)

Altas concentrações de SO_2 podem resultar em dificuldade temporária para respirar tanto em adultos como em crianças asmáticas que tenham atividades em áreas externas. A curta exposição de indivíduos asmáticos em locais com elevados níveis de SO_2 resultará em dificuldade respiratória que poderá ser acompanhada de sintomas como chiado, dor torácica ou dispnéia. Outros efeitos que estão associados á exposições prolongadas a altas concentrações de SO_2 em conjunção com altos níveis de PM incluem o agravamento das doenças cardiovasculares pré - existentes, doenças respiratórias e alterações nas defesas pulmonares. Os subgrupos populacionais que podem ser afetados por esta condição incluem indivíduos com doenças cardíacas ou pulmonares assim como indivíduos idosos e crianças. (EPA 2006)

Quando transportado pelo ar, o SO_2 que está na atmosfera, presente em líquido ou aderido à superfície das partículas sofre oxidação e forma o ácido sulfúrico (H_2SO_4). Os fatores implicados nesta transformação são o tempo de permanência no ar, temperatura e umidade. Na dependência do tempo que o SO_2 e seus derivados, os aerossóis ácidos, permanecem no ar, estes serão levados pelos ventos para outras regiões o que permite uma atuação do SO_2 em regiões distantes das fontes primárias de sua emissão. (Calvert et al., 1985).

O SO_2 apresenta alta solubilidade na água a 30°C . Quando o indivíduo está em repouso, o SO_2 é absorvido nas vias aéreas superiores, enquanto, quando ocorre um aumento da ventilação (em exercícios físicos), ocorre absorção em porções mais distais dos pulmões. (Bascon 1996 a). Embora a excreção da maioria do SO_2 absorvido seja feita pela urina na forma sulfatos e ésteres de sulfato, parte do SO_2 é removido pelas narinas (Brain, 1.970). Uma pequena porção é incorporada em glicoconjugados macromoleculares sulfatados (Yokoyama et al., 1.971).

A hidratação do SO_2 nas mucosas libera íons hidrogênio (H^+), sulfito de hidrogênio (HSO_3^-) e íons sulfito (SO_3^{-2}), sendo que todos são potencialmente irritantes. Pensa-se que essas moléculas tenham atuação direta na musculatura lisa ou nas fibras nervosas aferentes que levariam ao reflexo de broncoconstrição (Barnes, 1.986).

No que tange aos aerossóis ácidos, estes se encontram dissolvidos nas gotas de água presentes na atmosfera e fazem parte do complexo de particulados inaláveis. Os aerossóis ácidos mais comuns são o sulfato (SO_4^-) e o bisulfato (H SO_4^-). O ácido sulfúrico (H_2SO_4), é o aerossol ácido mais irritante para o trato respiratório. Esse potencial irritativo dos aerossóis de sulfato deve-se à presença do íon H^+ , que leva a um pH menor que 1. Lippmann em estudo realizado em 1.989, concluiu que o íon H^+ era responsável pelos efeitos sobre a saúde, e que o SO_2 e os aerossóis ácidos (H_2SO_4) seriam o substrato do qual se produz o íon hidrogênio.

A presença de amônia na atmosfera ou no trato respiratório promove a neutralização dos ácidos com a formação de bisulfato de amônia (NH_4HSO_4)

e sulfato de amônia ($[\text{NH}_4]_2\text{SO}_4$), sendo estas as duas formas mais comuns de sulfato presentes na atmosfera. Estes compostos são menos ácidos e menos irritantes (Amdur, 1.978). O efeito dos aerossóis ácidos sobre as vias respiratórias vai depender de uma série de fatores que envolvem desde sua capacidade de dissolução em água até sua neutralização pela amônia. O ácido sulfúrico e os seus sais de amônia constituem a maior parte das partículas finas. (EPA, 2006; WHO, 2006)

1.1 c - Óxidos de Nitrogênio (NO_x)

O dióxido de nitrogênio é um gás altamente reativo que se forma no ar ambiente através da oxidação do óxido nítrico. Este processo que ocorre em combustão sob altas temperaturas leva a uma reação do oxigênio com o nitrogênio que forma além do óxido nítrico (NO), dióxido de nitrogênio (NO_2) e outros óxidos de nitrogênio (NO_x). (WHO, 2006)

As principais fontes humanas de emissão de óxidos de nitrogênio são as emissões em de combustão oriundas dos veículos automotores, havendo também, em menor escala, a contribuição de usinas termelétricas e indústrias que utilizam como fonte de energia os combustíveis fósseis. (EPA, 2006)

O óxido nítrico (NO) é convertido em NO_2 através de reações de oxidação envolvendo o O_2 , O_3 e compostos orgânicos (Bascom et al., 1.996b). O NO_2 é altamente reativo e, na presença da luz solar, participa conjuntamente com oxigênio e hidrocarbonetos de complexas reações que formam O_3 e outros oxidantes fotoquímicos. O NO_2 é considerado um

precursor essencial na formação do ozônio. O dióxido de nitrogênio pode também reagir com aerossóis ácidos, formando ácido nítrico e nitroso (Spengler, 1.990). Diferente de outros poluentes, as concentrações de NO_2 em ambientes internos são extremamente relacionadas com as concentrações externas devido à grande facilidade de difusão através de mecanismos de ventilação (Shima; Adachi, 1.998), porém em algumas situações, a concentração em ambientes internos pode superar a do ambiente externo. Dentro das residências existem várias fontes de emissão de NO_2 e de outros óxidos de nitrogênio, como fogões e aquecedores a gás, aquecedores que utilizam querosene e o cigarro.

O NO_2 é um constituinte importante da combustão que gera a poluição do ar, e é altamente correlacionado com outros produtos primários e secundários da combustão. Estudos epidemiológicos realizados não deixam muito claro sobre a extensão dos danos provocados à saúde que podem ser atribuídos ao NO_2 somente ou a outros poluentes correlatos.

1.1 d - Ozônio (O_3)

O ozônio é formado na atmosfera pela reação dos compostos orgânicos voláteis e óxidos de nitrogênio na presença da luz do sol que é mais abundante no verão. Os compostos orgânicos voláteis (COV) são emitidos de uma variedade de fontes onde se incluem as fontes móveis (veículos automotores), estacionárias (usinas termelétricas) e produtos de uso pessoal (tinturas e fluidos de isqueiro). Fontes naturais como as árvores

podem contribuir com a produção de compostos orgânicos voláteis (Bascon et al.1.996a). Em ambientes internos, fonte de emissão de ozônio como purificadores de ar e máquinas foto copiadoras podem elevar a concentração interna deste poluente, mas geralmente a concentração de ozônio externo é mais importante.

Além do verão, a poluição fotoquímica aumentada inclui o período entre o fim da primavera e o começo do outono nas regiões de entorno dos grandes centros urbanos na dependência da direção dos ventos. Os níveis da concentração do O_3 aumentam no decorrer do meio da manhã, algumas horas após o congestionamento matinal onde há uma emissão máxima de óxidos de nitrogênio, e vai atingir o seu ápice no meio da tarde declinando à noite. (Bascon et al,1.996).

1.1 e - Monóxido de Carbono (CO)

O monóxido de carbono (CO) é um gás incolor e inodoro que é formado quando o carbono presente nos combustíveis não é completamente queimado. É um componente da exaustão dos veículos automotores que contribui com aproximadamente 60% das emissões desse gás. Altas concentrações de CO geralmente ocorrem em áreas onde há alta concentração de tráfego. O monóxido de carbono é gerado pela combustão incompleta de combustíveis orgânicos como óleo, gás natural, gasolina, carvão mineral ou madeira. A queima de cigarro também é uma fonte considerável de emissão de CO. Nos centros urbanos a maior fonte desse

poluente são os veículos automotores (Akland et al., 1.985). Em ambiente interno, além do CO proveniente do ambiente externo, existe o produzido no local, por aquecedores e fogões a gás, churrasqueiras e pelos fumantes (Bascom et al., 1.996b).

A concentração maior de CO tipicamente ocorre durante os meses mais frios quando a emissão de CO é maior e quando as condições de inversão térmica são mais freqüentes.

O CO entra na circulação sanguínea através dos pulmões e reduz a entrega de oxigênio para os órgãos e tecidos do corpo. A ameaça à saúde por concentrações de CO encontrados algumas vezes no ar ambiente é mais séria em indivíduos que sofrem de doenças cardiovasculares como angina pectoris.. Em níveis muito mais altos de exposição que não são comumente encontrados no ar ambiente, o CO pode ser tóxico até para indivíduos saudáveis. Deficiência visual, diminuição na capacidade de trabalho, diminuição na habilidade manual, diminuição na capacidade de aprendizado e dificuldade em realizar tarefas mais complexas são associadas à exposição de níveis elevados de CO. (EPA, 2006)

1.2. EFEITOS DA POLUIÇÃO DO AR SOBRE A SAÚDE

Paulatinamente se reconhecem os efeitos da poluição do ar como um problema de saúde pública. A deposição e absorção dos poluentes no sistema respiratório têm demonstrado seus efeitos deletérios sobre o homem.

Profissionais da saúde devem estar cientes de que a poluição do ar pode ter um impacto sobre as pessoas de uma maneira geral e de forma particular nos indivíduos pertencentes a grupos mais susceptíveis. (Watson B, 2005)

A Organização Mundial da Saúde preconiza que o acesso livre ao ar de qualidade aceitável é um direito fundamental do ser humano. Embora este seja um direito, em 2002 a poluição em ambientes internos decorrentes da combustão de combustível sólido era um dos dez fatores de risco para a saúde global. (WHO, 2006)

Há uma intensa pesquisa sobre a ação da poluição do ar sobre a saúde. A própria OMS produziu orientações sobre a qualidade do ar que acabou por sintetizar muito do conhecido. (WHO, 2006).

Eventos extremos de poluição do ar como o evento histórico em Londres de 1952, Donora e Vale de Meuse deixam claro que tanto os pulmões como o coração pode ser afetado pelos altos níveis de poluição do ar. Um grande contingente de dados epidemiológicos, clínicos e toxicológicos indica que os processos fisiológicos cardiovasculares e respiratórios além da saúde como um todo é afetado de uma forma adversa pelos poluentes do ar, apesar da melhora da qualidade do ar iniciada na década de 50 do século passado. (Brunekreef B, 2002)

No que tange a morbidade e mortalidade decorrentes da poluição do ar, devemos considerar os mecanismos biológicos com especial enfoque no estresse oxidativo e nas funções autonômicas.

Devemos pensar em fazer uma distinção entre os efeitos agudos e os efeitos a longo prazo da poluição do ar por ser importante do ponto de vista

biológico e do ponto de vista da saúde pública. Os efeitos agudos da poluição do ar são aqueles que ocorrem com a exposição de um ou de poucos dias, efeitos subagudos como sendo aqueles que ocorrem com algumas semanas e os efeitos a longo prazo são a consequência dos efeitos sub clínicos em um processo crônico que leva a uma manifestação de morbidade e/ou a morte. (Künzli et al 2005)

Os efeitos agudos da poluição atmosférica incluem mudanças na função pulmonar, frequência cardíaca, pressão arterial e estado inflamatório com repercussões clínicas como os sintomas respiratórios, trombozes, infarto de miocárdio, arritmia, AVC, e até morte. Há um aumento da utilização dos serviços de saúde decorrente desses efeitos. As consequências a longo prazo são decorrentes das exposições cumulativas e que levam aos efeitos adversos sobre o crescimento pulmonar, bronquite crônica, câncer de pulmão e provavelmente o desenvolvimento de asma e de aterosclerose, morbidade estas que podem contribuir para uma diminuição na expectativa de vida.

Como marcadores possíveis dos efeitos da poluição atmosférica sobre a saúde têm, além da mortalidade, parâmetros de morbidade como: exacerbação de sintomas respiratórios, aumento das crises de asma, maior consumo de medicamentos, agravamento de sintomas cardiovasculares, aumento das crises de dor precordial, maior número de consultas em pronto-socorro e internações hospitalares.

Quadro 8 - Lista das alterações cardiovasculares e pulmonares relacionadas com a exposição à poluição do ar

PULMÕES	CORAÇÃO/ VASCULATURA
Mudanças fisiológicas e estruturais	

<ul style="list-style-type: none"> • Volume expiratório forçado e fluxo • Mediadores inflamatórios (local e sistêmico) • Remodelação das vias aéreas 	<ul style="list-style-type: none"> • ? frequência cardíaca • ↓ da variabilidade da frequência cardíaca • Pressão arterial • Fatores de coagulação sanguínea • Reatividade vascular • Mediadores inflamatórios • Estrutura dos vasos
<p>Sintomas clínicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sintomas respiratórios superiores e inferiores • Exacerbação aguda de bronquite crônica e asma • Uso de medicação para asma • Morte • Absenteísmo escolar e do trabalho • Aumento do uso do serviço de saúde. 	<ul style="list-style-type: none"> • Trombose • Infarto agudo do miocárdio • Arritmia • AVC • Morte • Aumento do uso do serviço de saúde decorrente do citado acima
<p>Efeitos cumulativos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Redução do crescimento do pulmão • Redução das funções das pequenas vias aéreas • Bronquite crônica • Câncer de pulmão • Diminuição da expectativa de vida • Evolução da asma 	<ul style="list-style-type: none"> • Diminuição da expectativa de vida por morte de origem cardiovascular prematura • Aterosclerose

Fonte: **Künzli et al 2005**

Vários são os estudos que investigam a relação entre as mudanças diárias na qualidade do ar e as mudanças agudas na saúde da criança e dos adultos. Resultados de vários níveis de intensidade foram investigados, envolvendo mudanças funcionais subclínicas a sintomas que prejudicam as

atividades como o absenteísmo escolar, consultas médicas, aumento de visitas ao departamento de emergência, hospitalizações e morte.

Grupos populacionais que vivem em locais com uma pobre qualidade de ar apresentam um maior risco de desenvolver problemas de saúde relacionados com a sua exposição. Um grande estudo de coorte realizado nos Estados Unidos mostrou um aumento na mortalidade por câncer de pulmão associado à moradia em região urbana poluída. (Pope, 2002)

A poluição do ar é associada a uma redução aguda da função pulmonar, agravo da asma, aumento do risco de pneumonia nos idosos, baixo peso em recém nascidos e até à morte. (Anderson 1999; Bates 1999; Lee et al 2003)

Sabe-se hoje que a exposição a longo prazo ao material particulado foi associada com um aumento de câncer de pulmão e à mortalidade cardiopulmonar (Pope et al 2002). A exacerbação da asma devido a uma inflamação primária das vias aéreas foi mostrada em estudos clínicos realizados com o ozônio, dióxido de nitrogênio, dióxido de enxofre e material particulado. (Peden, 1999; Pope 2002)

Estudos realizados na última década demonstraram que níveis inferiores ou próximos aos padrões de qualidade do ar podiam promover danos à saúde. Em 1990, associação entre concentrações relativamente baixas de material particulado e mortalidade foi relatada por Fairley, através de estudo realizado em Santa Clara, Califórnia, E.U.A., no período de 1980 a 1986. Este relato foi seguido de outras análises de dados similares como os de Steubenville, Ohio onde se observou que um aumento na concentração de

“TSP” (“total suspended particulates”) de 100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ elevou a taxa de mortalidade diária em 4,0% (Schwartz et al 1.992a); e de Filadélfia, Pensilvânia, onde foi encontrada uma forte associação entre “TSP” e SO_2 e taxa de mortalidade, embora apenas “TSP” tenha persistido com significância após os poluentes terem sido incluídos no mesmo modelo de regressão. Para um aumento na concentração desse poluente de 100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ houve uma elevação de 7% na mortalidade diária, sendo que a principal causa detectada foi devido às doenças respiratórias seguidas por doenças cardiovasculares (Schwartz; Dockery, 1.992b). Os dados de Filadélfia foram reavaliados em 1.995 por Molgavkar et al que encontraram associação significativa também com SO_2 e O_3 , chegando à conclusão de que a responsabilidade dos efeitos observados não se devia apenas a um poluente. Entretanto, a avaliação e a análise dos dados divergiram em alguns pontos das realizadas por Schwartz e Dockery. Assim, em uma nova revisão dos resultados de Filadélfia realizada por Schwartz (1.994a), foi encontrada associação entre o “TSP” e a taxa de mortalidade por doenças respiratórias e cardiovasculares. Esses autores sugerem que a presença de doenças respiratórias prévias possam ter facilitado a ocorrência dos óbitos.

Em Detroit, no período 1.973 a 1.982, Schwartz (1.991) observou uma significativa correlação entre “TSP” (substâncias particuladas em suspensão) e mortalidade diária, evidenciando novamente a importância do efeito do material particulado sobre a mortalidade.

Efeitos mais sutis da poluição atmosférica sobre a mortalidade passaram a ser estudados pela avaliação da relação entre mortalidade diária

e poluição do ar em séries temporais que se estendiam por períodos de meses ou anos. Estudos conduzidos nas décadas de 60 e 70 não demonstraram evidências de forte correlação entre a poluição e a mortalidade (Shy et al., 1.978). Holland et al. Em revisão de literatura publicada em 1.979 concluíram que níveis de concentração de material particulado elevados estavam associados a danos à saúde humana, mas em concentrações baixas tinham pouco impacto, embora não fosse possível avaliar separadamente outros fatores que pudessem causar efeitos adversos sobre a saúde.

De uma forma geral, os particulados são utilizados para caracterizar a poluição, mas os poluentes gasosos certamente contribuem para os riscos. De fato as revisões recentes concluíram que o ozônio em concentrações observadas nos verões se associa com maiores taxas de óbitos que não são explicadas por outros poluentes ou pela temperatura. (Bates 2005)

O aumento nos níveis diários de poluição do ar também se correlaciona com maior taxa de admissões hospitalares e visitas ao departamento de emergência decorrente de problemas respiratórios e eventos cardiovasculares como o infarto agudo do miocárdio, arritmias e AVC. (Peters 2005). Em outro estudo, mostrou-se uma correlação entre a poluição do ar com o aumento da viscosidade sanguínea e da pressão arterial além da diminuição da variabilidade do ritmo cardíaco e nas mudanças na repolarização.(Peters, 2005)

Ellison e Waller (1.978), assim como outros revisores (Shy et al., 1.979, Ware et al., 1.981) observaram que o peso cumulativo das evidências

dava suporte para acreditar que a saúde humana pudesse sofrer efeitos adversos da poluição atmosférica, principalmente por material particulado, mesmo em concentrações baixas.

Os diversos poluentes apresentam ações nos diversos órgãos e sistemas, contribuindo com a morbidade e mortalidade dos indivíduos expostos.

Vários são os estudos epidemiológicos que mostraram de forma consistente os efeitos adversos à saúde provocados por esses poluentes aéreos. O material particulado e a poluição por SO₂ estão fortemente implicados na morbidade aguda e mortalidade associada aos episódios de poluição intensa observados em Donora na Pensilvânia, Londres 1952 e Nova York 1960.

Os estudos sobre mortalidade realizados em Londres mostraram que também há uma evidente relação entre a fumaça preta e a mortalidade diária, sendo esta resposta mais acentuada na presença de grandes níveis de exposição.

Evidências atuais mostram que até mesmo níveis ambientais de PM₁₀ (30 a 150 µg/m³) estão associados com um aumento na mortalidade cardio respiratória e também na mortalidade geral excluindo-se os suicídios e as mortes por acidentes. Outras comunidades com concentrações de particulados e clima diferenciado também mostraram essa associação como na Filadélfia, St. Louis, Vale de Utah e Santa Clara County na Califórnia. (Bascom, 1996)

Em 1994, Dockery e Pope em uma revisão de literatura epidemiológica de efeitos adversos assumiram que as associações reportadas podem ser atribuídas à exposição aguda ao material particulado. A combinação dos efeitos foi estimada como um aumento percentual nas medidas comparáveis de morbidade e mortalidade. Por exemplo, enquanto a mortalidade total aumenta 1% para cada aumento de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de PM_{10} , a mortalidade respiratória aumenta em 3,4% e a mortalidade cardiovascular aumenta 1,4%. As visitas ao departamento de emergência e as admissões hospitalares aumentam em 1% para todas as queixas e especificamente de 2% a 3% para a asma. (Bascom, 1996)

Em níveis baixos de exposição que ocorrem em curto espaço de tempo, definida como 0-100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ de PM_{10} , a curva de exposição-resposta é uma linha razoavelmente estreita. Há várias indicações decorrentes de estudos realizados na Alemanha e na China que em altos níveis de exposição (centenas de $\mu\text{g}/\text{m}^3$ PM_{10}) a curva é superficial, rasa, ao menos para efeitos sobre a mortalidade.

Estudos recentes nos quais as frações de PM_{10} e/ou seus constituintes foram medidos, sugeriram que os efeitos do PM_{10} observados, apresentam de fato uma grande associação com as partículas finas, aerossóis ácidos ou sulfatos.

Os efeitos do PM_{10} sobre a saúde estão associados a:

- Capacidade do trato respiratório remover as partículas do ar inalado

- Presença de substâncias minerais ou de compostos orgânicos hidrocarbonetos tricíclicos nas partículas que podem ter propriedades tóxicas ou carcinogênicas.
- Capacidade das partículas finas de aumentar os efeitos de gases irritantes também presentes no ar ou de catalisar e transformar quimicamente esses gases, criando agentes mais tóxicos.

O alcance dos efeitos do PM_{10} é amplo, e afeta os sistemas cardiovascular e respiratório e estende-se às crianças e adultos de um grande grupo susceptível da população geral. Os estudos epidemiológicos mostram que a exposição a curto prazo e a longo prazo provocam efeitos adversos.

O PM_{10} é o indicador sugerido com relevância para a maioria dos dados epidemiológicos, sendo esta a razão porque este é o particulado mais mensurado no mundo. (WG Meeting , Bonn, 2005).

Associando-se agora ao $PM_{2,5}$ e PM_{10} , as partículas ultrafinas (UF) têm atraído atenção médica e científica. Essas partículas menores que 0,1 micrometro são mensuradas como concentração numérica. Enquanto há uma evidência toxicológica importante a respeito dos efeitos das partículas ultrafinas sobre a saúde humana, há um corpo de evidências epidemiológicas que não permite chegar à conclusão sobre a relação entre a exposição e a resposta às partículas ultrafinas. (WG Meeting, Bonn, 2005).

As estratégias de controle nas últimas décadas fizeram com que as características químicas e a distribuição geográfica dos óxidos de enxofre fossem alteradas. O SO_2 foi fortemente implicado na morbidade aguda e

mortalidade relacionadas com os episódios de Donora na Pensilvânia, Londres e Nova York na década de 40, 50 e 60 respectivamente. (Pope, 2000; Bell, 2001; Schawartz, 1994)

Desde 1979, estudos controlados mostraram que os asmáticos são sensíveis a baixos níveis de SO_2 . Quando pacientes asmáticos fazem exercícios em ar contendo SO_2 , broncoconstrição sintomática pode se desenvolver em minutos, até mesmo em níveis baixos de exposição como 0,25 ppm em um grupo de pacientes selecionados (Jaeger et al 1979, Sheppard et al 1981).

A toxicidade do NO_2 está relacionada à sua capacidade de oxidação, embora tenha menor poder oxidante do que o ozônio (Pryor; Lightsey, 1.981). Estudos sugerem que o NO_2 , quando inalado, tem boa penetração e mais de 60% se deposita preferencialmente na periferia do pulmão, na região centro acinar. Essa capacidade de penetração do poluente se deve à sua baixa solubilidade em água (Evans et al. 1.972, Overton; Miller, 1.988).

O NO_2 pode levar a mudança na responsividade das vias aéreas e na função pulmonar de indivíduos com doença respiratória pré - existente. Essa exposição também pode aumentar a morbidade respiratória nas crianças. A exposição de longo prazo ao NO_2 pode levar a um aumento da susceptibilidade às infecções respiratórias e pode causar alterações irreversíveis na estrutura pulmonar. O NO_x sofre reações químicas com luz solar formando ozônio e partículas finas que estão associadas aos efeitos adversos à saúde. (EPA, 2006)

Já a exposição ao ozônio está relacionada a alguns efeitos sobre a saúde incluindo-se diminuição sobre a função pulmonar, inflamação das vias aéreas e aumento dos sintomas respiratórios como tosse e dor às inspirações profundas. A exposição aguda também pode agravar as doenças pulmonares como a asma, o que leva a um aumento do uso de medicações, aumento das visitas ao departamento de emergência e a um aumento das admissões hospitalares. (EPA, 2006, WHO, 2006)

A população pediátrica é um grupo de maior risco decorrente das exposições ao ozônio, pois esta tem um maior número de atividades ao ar livre e apresenta asma com frequência que pode ser agravada pela exposição ao ozônio. Outro grupo de risco inclui a população adulta que trabalha em ambientes externos, a que exerce atividade física em locais externos e indivíduos com doenças pulmonares como a asma e doença pulmonar obstrutiva crônica.

A toxicidade do ozônio ocorre de forma continuada onde as altas concentrações, a longa exposição e os grandes níveis de atividade durante a exposição causam maiores efeitos. Os efeitos relacionados à curta exposição incluem sintomas respiratórios, mudanças na função pulmonar, aumento da responsividade das vias aéreas e inflamação dessas. (EPA, 2006)

Estudos de campo com crianças, adolescentes e jovens adultos indicaram que a diminuição da função pulmonar pode ocorrer como um resultado de uma curta exposição ao ozônio com concentrações de 120-240 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ e até mais altas. (EPA, 2006)

A principal porta de entrada e eliminação do CO é o pulmão. O mecanismo de toxicidade do monóxido de carbono está relacionado à sua grande afinidade pela proteína heme carreadora de oxigênio. Essa proteína apresenta afinidade 220 vezes maior pelo CO do que pelo O₂, formando, quando exposta a concentrações de CO, a carboxihemoglobina (COHb), cuja ligação é irreversível, levando a uma diminuição da capacidade do sangue de transportar oxigênio, e também a um prejuízo na liberação de O₂ nos tecidos. (Elsom, 1.987). O CO difunde-se rapidamente através dos alvéolos, membranas capilares e placentárias. Aproximadamente 80-90% do monóxido de carbono absorvido liga-se à hemoglobina para formar a carboxihemoglobina (COHb), que é um marcador biológico específico da exposição no sangue. (EPA, 2003 ; WHO, 2006)

A ligação do monóxido de carbono com a hemoglobina para formar a COHb reduz a capacidade do sangue de carrear oxigênio e prejudica a liberação do oxigênio da hemoglobina para os tecidos extravasculares. Esta é a causa principal da hipóxia tecidual que é produzida pelo monóxido de carbono em baixos níveis de exposição. Em altas concentrações, o resto do monóxido de carbono absorvido se liga com outras proteínas como a mioglobulina e com a citocromo oxidase e o citocromo P-450 (EPA 1991, ACGIH 1991).

O aumento da carboxihemoglobina depende diretamente da concentração de CO do ar inspirado, da ventilação alveolar, da difusão através da barreira alvéolo-capilar, da concentração de hemoglobina no sangue e da tensão de oxigênio no sangue capilar. A ligação estável e,

portanto, irreversível entre o CO e a hemoglobina é o maior fator de toxicidade, não havendo, aparentemente, alteração ou lesão tecidual pulmonar pelo CO.

Dados clínicos e epidemiológicos mostram que o monóxido de carbono de fumaça recente e de exposição ocupacional e ambiental pode contribuir para a mortalidade cardiovascular e para um curso mais precoce de um infarto agudo de miocárdio. (EPA 1991).

1.2 a - Mortalidade e morbidade: em adultos

Como já citado anteriormente, vários foram os incidentes de aumentos extremos de poluição, sendo os clássicos os eventos ocorridos em 1.930, 1.948, 1.952 e 1.962, cuja gravidade e a associação causal do aumento de poluição do ar com aumento da taxa de mortalidade ficou bem caracterizada.

Muitos foram os estudos realizados baseados nos invernos londrinos de 1.958 a 1972, e re-análises, posteriores ocorreram corroborando com a associação entre excesso de óbitos e concentração de material particulado (Mazundar et al., 1982; Schwartz; Marcus, 1990). Interessante notar que em outro estudo sobre o mesmo período, observou-se que o aerossol ácido apresentava um efeito mais forte do que o material particulado (Thruston et al., 1.989).

No Vale de Utah, Utah Estados Unidos entre abril de 1985 e dezembro de 1989, realizou-se um estudo sobre a poluição do ar. O Vale do

Utah fica em uma região cercada por montanhas local este que pode ser acometido por inversões térmicas esporádicas que aprisionam a poluição do ar sobre a região. Na ocasião do estudo, viviam aproximadamente 260.000 pessoas sendo que dois terços da população viviam em cinco cidades muito próximas. Na região, uma indústria siderúrgica era responsável pela maior parte da emissão dos poluentes (82% de material particulado) que era emitido por fontes estacionárias. Este valor correspondia a 47-80% do material particulado produzido por todas as fontes poluidoras. Nessa época, a concentração média do PM_{10} foi de $47\mu g/m^3$. Já os outros poluentes, apresentaram níveis de concentração abaixo dos padrões de qualidade do ar.

A concentração de PM_{10} excedeu os limites para as 24 horas ($150\mu g/m^3$) em 13 ocasiões no inverno de 1.985/86. Por razões trabalhistas, a siderúrgica permaneceu fechada de 1 de agosto de 1.986 a 31 de agosto de 1.987, quando então foi reaberta. Durante o inverno de 1.986/87 o limite para as 24 horas não foi ultrapassado nenhuma vez, mas no inverno posterior o limite foi superado por 10 vezes (Pope; Schwartz, 1.992). Nos dias que o PM_{10} superava o padrão de $100\mu g/m^3$, havia um aumento de 16% na mortalidade. A associação entre o poluente e a mortalidade foi maior para as doenças respiratórias, seguidas das doenças cardiovasculares. A evidência dessa associação foi clara mesmo quando os níveis de PM_{10} estavam dentro dos padrões de qualidade do ar (Pope et al., 1.992) demonstrando que efeitos adversos à saúde poderiam ocorrer, mesmo em situações consideradas até então seguras.

Outro estudo de grande repercussão foi realizado em seis cidades americanas avaliando o impacto dos efeitos da poluição atmosférica sobre a mortalidade. Estas cidades embora apresentassem o mesmo nível sócio econômico tinham níveis diferentes de concentração de material particulado inalável. O estudo realizado foi de coorte e se iniciou em 1974, com duração de 14 a 16 anos com uma população de 8.111 adultos. Foi realizado controle para fatores de confusão como tabagismo, diabetes, hipertensão, índice de massa corpórea, colesterol, entre outros. Observou-se uma associação entre exposição ao material particulado fino (partículas pequenas com diâmetro aerodinâmico $< 2,5 \mu\text{m}$ ou PM_{10}), incluindo sulfatos e a mortalidade por doenças cardiorespiratórias e câncer de pulmão. Nas cidades onde os níveis de concentração de PM_{10} eram maiores, havia uma redução na expectativa de vida da população. A razão das taxas de mortalidade entre a cidade mais poluída e a menos poluída, ajustando-se para os diversos fatores de risco, foi de 1,26 (Dockery et al., 1.993).

Schwartz et al em 1996 realizaram uma nova análise dos dados do estudo das seis cidades americanas, comparando três tipos de material particulado; PM_{10} , $\text{PM}_{2,5}$, e aerossol ácido (sulfatos). Encontrou-se uma forte associação entre mortalidade e a concentração de $\text{PM}_{2,5}$. Para um aumento de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ desse poluente observou-se uma elevação de 3,6% nos óbitos por doenças pulmonares obstrutivas crônicas e por infarto do miocárdio.

Os estudos citados mostram há relação entre os efeitos das concentrações de material particulado e dos outros poluentes sobre a mortalidade e a morbidade, sendo que em diversas regiões do mundo, os

resultados encontrados apresentam características semelhantes.

Baseado nos fatos relatados pode-se esperar uma associação entre a poluição do ar e diversos marcadores de morbidade. A exposição ao material particulado tem sido associada a aumento da procura por serviços médicos de urgência e de internações hospitalares por doenças respiratórias, além de estar associada a outras evidências de morbidade respiratória.

1.2 b - Mortalidade e Morbidade: em crianças

Da mesma forma que nos adultos principalmente os idosos, a exposição à poluição atmosférica, mesmo quando dentro dos padrões de qualidade do ar, pode causar efeitos adversos sobre a saúde respiratória de crianças e adolescentes, uma vez que na faixa pediátrica as doenças respiratórias são muito prevalentes.

Muitos estudos têm abordado os efeitos adversos da poluição atmosférica sobre parâmetros de morbidade em crianças, mas muito pouco tem sido relatado à mortalidade infantil separadamente da mortalidade geral.

Os efeitos adversos da poluição do ar sobre a saúde infantil se evidenciam na presença de sintomas como tosse, sibilos, aumento do número de medicações para asma, aumento da frequência das crises asmáticas, aumento no número de consultas ao pediatra e ao serviço de emergência, aumento ao número de admissões e alteração da função pulmonar. (Raizenne et al., 1.998).

Novamente Pope em 1989, se destaca com o seu estudo no vale de Utah. Pope avaliou as admissões hospitalares de crianças por doenças respiratórias, de acordo com o sistema de classificação de doenças utilizado na região, em três situações:

- O primeiro momento ocorreu quando as concentrações de poluição atmosférica se encontravam elevadas (média aritmética anual dos níveis de PM_{10} era $70 \mu g/m^3$),
- O segundo momento em que, devido à greve ocorrida na siderúrgica local, fonte principal de poluentes, a média anual de PM_{10} caiu para $47 \mu g/m^3$,
- O terceiro momento, quando houve a reabertura da siderúrgica e os níveis de concentração de material particulado voltaram aos parâmetros anteriores.

Observou-se que as admissões hospitalares por agudização de asma e bronquite tiveram um decréscimo em mais de 50% durante os invernos de 1.986/87, período onde ocorreu fechamento da siderúrgica. Foi feita uma comparação com os resultados do estudo, demonstrando haver nítida associação entre material particulado inalável e admissões hospitalares por agudização de asma e de bronquite.

Foi realizado outro estudo por Pope, onde o mesmo autor avaliou a associação entre admissão hospitalar por doença respiratória e concentração de PM_{10} em Utah, Salt Lake e no Vale Cachê.

- Mesmo período do relato anterior de 1.985 a 1.989.

- Os resultados dessa análise foram consistentes com os do estudo anterior.
- Interessantemente, foi observada que nos anos anteriores ao fechamento da siderúrgica, a taxa de hospitalizações no Vale de Utah por doenças respiratórias era cerca de duas vezes maior do que nas outras regiões.
- Essa taxa praticamente se igualou às de Salt Lake e do Vale Cache durante o período em que a siderúrgica permaneceu inativa.
- A partir da reabertura da principal fonte poluidora do Vale de Utah, a taxa de internações voltou aos parâmetros anteriores ao fechamento da siderúrgica. (Pope, 1.991).

Em novo estudo realizado no vale de Utah, Pope investigou alterações do sintoma respiratório e da função pulmonar, através do pico de fluxo expiratório em crianças escolares asmáticas leves, graves e aquelas que apresentavam história de chiado anterior.

- Elevadas concentrações de PM_{10} foram associadas à diminuição significativa do pico de fluxo expiratório,
- Aumento da incidência de sintomas respiratórios e de uso de medicação para asma, mesmo quando os níveis do poluente se encontravam abaixo do padrão limite para as 24 horas (Pope et al., 1.991).

Evidências epidemiológicas, clínicas e experimentais correlacionam os níveis de poluentes do ar ambiente com efeitos pulmonares, cardíacos e

mortalidade. O estresse oxidativo, a inflamação, a indução do estado de pró-coagulação e a disfunção do sistema nervoso autônomo parecem ter uma função especial nesses eventos patológicos.

Pode-se considerar que a “poluição do ar caminha do pulmão até o coração”. As evidências mostram que há um caminho inter-relacionado de ação entre estes órgãos e os fatores citados acima principalmente o estresse oxidativo e a inflamação. Os grupos mais susceptíveis tornam-se mais amplos com a inclusão de outros grupos de pacientes além das crianças e idosos (Künzli e Tager, 2005). Pacientes com doenças pulmonares crônicas, cardiopatias, indivíduos diabéticos e com vasculopatias merecem uma atenção especial. Um novo grupo deve ser, portanto incluído como susceptível, que são: os indivíduos portadores de anemia falciforme que são pacientes considerados “vasculopatas”. A anemia falciforme tem sido cada vez mais considerada como uma doença inflamatória com resposta orgânica que se manifesta através da crise vaso oclusiva.

A casualidade é apoiada por um aumento, embora fragmentado, de um corpo de evidências que mostram os mecanismos biológicos dos efeitos observados.(Peters A, 2005; Nel A, 2005). Existem evidências de inter-relação entre as vias de ação do estresse oxidativo e inflamação, indução do estado de pró coagulação, disfunção do sistema nervoso autonômico e respostas isquêmicas do miocárdio (Peters 2005, Brook 2004)

Observações do material particulado do ambiente na musculatura do coração e do cérebro podem sugerir difusão das partículas as quais podem levar a um efeito tóxico direto. De fato, estudos realizados com partículas

ultrafinas artificiais têm demonstrado a penetração direta na circulação sanguínea. (Brook 2004)

1.3. Estresse oxidativo e inflamação

Altas concentrações de oxidantes e pro - oxidantes contidas na poluição do ar ambiente, como: o material particulado de vários tamanhos e composições (PM ultrafinos, metais de transição e compostos reativos orgânicos) e gases como o ozônio, ou óxidos de nitrogênio (NO, NO₂), promovem estresse oxidativo e respostas respiratórias inflamatórias. (Nel, 2005)

As respostas pulmonares são mediadas através das citocinas e das quimioquinas que também levam a uma resposta sistêmica sub clínica de inflamação com alterações no sistema vascular. Além disso, a inflamação por si só é uma potente fonte de estresse oxidativo que leva inclusive dano ao ou do DNA. (Künzli, 2005)

1.3 a - Função autonômica

A ativação dos reflexos pulmonares neurais devido às interações entre os poluentes e os receptores pulmonares pode iniciar mudanças nas funções autonômicas o que explica parcialmente os efeitos cardiovasculares observados. A diminuição na variabilidade do batimento cardíaco após exposição às partículas ambientais e a diminuição das entradas parasimpáticas podem explicar o aumento das arritmias e da mortalidade cardiovascular associada à poluição do ar ambiente. (Peters, 2005)

Um estudo recente realizado com idosos ressalta a complexidade desses mecanismos inter-relacionados. (Schwartz et al 2005). Como observado anteriormente por Schwartz em 2005 observaram uma diminuição na variabilidade do ritmo cardíaco com o aumento da poluição. No entanto, os efeitos foram ausentes em indivíduos em uso de estatinas e em uso de antiinflamatórios não hormonais.

Uma pergunta que merece ser respondida é se e a extensão dos efeitos agudos e sub clínicos da poluição do ar pode contribuir para o desenvolvimento a longo prazo de doenças respiratórias e cardiovasculares. Sabe-se da associação entre níveis de poluição do ar a longo prazo com a mortalidade cardiovascular. (Pope, 2004; Jerret et al, 2005). No entanto, esses estudos de mortalidade levantam a questão: a poluição do ar somente desencadeia eventos no meio dos quais se espera haver mais susceptibilidade como em pacientes DPOC, diabetes, hiperlipidemia e tabagismo?

A poluição do ar contribui de uma forma sustentada crônica para as respostas e processos fisiopatológicos que a longo prazo atuam na morbidade e mortalidade independente dos níveis de poluição no momento do evento? As grandes associações entre a poluição e as mortes observadas nos estudos de coorte, se comparados aos estudos de efeitos agudos, sugerem, mas não provam os efeitos crônicos da poluição do ar. (Pope, 2004)

Um dos mais intrigantes fatos é a interface entre a doença respiratória crônica e as doenças cardiovasculares. Originadas das investigações sobre a associação entre a prova de função pulmonar expiratória forçada e a resposta de longo prazo à poluição do ar ambiental. A diminuição da capacidade pulmonar (FVC_1 , FEV_1) é um marcador bem estabelecido da saúde tanto pulmonar como cardiovascular. De fato, estudos prospectivos mostraram não somente uma grande associação entre FEV_1 e morte respiratória, mas também com os riscos concomitantes de hospitalização e morte decorrente de causas cardiovasculares. Assim, os achados de um estudo realizado em crianças acompanhadas por 8 anos no Sul da Califórnia mostrando que o crescimento pulmonar era afetado pela poluição do ar são muito relevantes. (Gauderman et al 2004). O estudo de SPALDIA (Swiss Study on Air Pollution and Lung Disease in Adults) realizado em pacientes com idades entre 18 e 65 anos, que apresentavam níveis mais baixos de função pulmonar, mostrou que nas cidades mais poluídas, o déficit funcional perdura até a vida adulta. Foram observadas associações significantes entre o ozônio ambiental e a função pulmonar entre estudantes universitários,

porém estudos dos efeitos crônicos do ozônio não são consistentes. (Tager et al 2005)

A repetição dos eventos inflamatórios crônicos observados nos estudos experimentais e epidemiológicos pode contribuir para o desenvolvimento a longo prazo e para o curso das doenças crônicas. A redução da função pulmonar vai envolver vários mecanismos, porém os fatores sistêmicos incluindo-se a inflamação sistêmica desempenharão um papel em todas as doenças inflamatórias não pulmonares como: das complicações vasculares, síndromes metabólicas, aterosclerose, artrite reumatóide, ou doenças intestinais. (Brook et al, 2004)

Há um modelo que liga os efeitos agudos com a doença crônica pulmonar e indisposições cardiovasculares. Nesse modelo, a inflamação sistêmica e local ocupa o centro, mas outros mecanismos podem ser relevantes como a ação direta tóxica sobre o DNA que pode levar à morte celular. Há várias evidências experimentais e epidemiológicas que dão substrato a esse modelo, e que permitem todas as relações, como as setas e as linhas indicam na figura 5.

Figura 5: Modelo de resposta à poluição do ar na inflamação pulmonar, sistêmica e vascular crônica.

A função pulmonar e a densidade da parede da artéria são exemplos de marcadores da continuidade do processo da saúde para a doença. A linha tracejada mostra as correlações já estabelecidas em estudos epidemiológicos.

A inflamação pulmonar sustenta a inflamação sub clínica sistêmica que desempenha um papel importante no desenvolvimento da aterosclerose como o mecanismo fundamental da morbidade e mortalidade cardiovascular. Toda a consequência mostrada neste modelo é conhecida por estarem associadas ao cigarro. A poluição do ar ambiente pode agir nas mesmas vias e o ar respirável urbano pode ser considerado como uma forma contínua não voluntária de fumantes, com efeitos similares a longo prazo nas doenças crônicas respiratórias e cardiovasculares.

A ligação entre a poluição do ar induzindo inflamação e aterogênese foi investigada de forma experimental em coelhos (Suwa et al, 2002). A exposição aos particulados ambientais durante quatro semanas resultou em respostas alveolares, reações inflamatórias sistêmicas e progressão da aterosclerose nas artérias coronárias e na aorta de forma dose dependente. Os efeitos aterogênicos foram associados com uma extensa fagocitose dos macrófagos alveolares no pulmão associados a um aumento da liberação de monócitos pela medula óssea. Esses precursores de macrófagos vão desempenhar um importante papel nas respostas inflamatórias aterogênicas. Apenas um estudo investigou a associação entre a poluição do ar e aterosclerose em humanos (Künzli et al 2005 b). Nesse estudo, utilizou -se os dados de dois outros estudos realizados na área de Los Angeles. O tamanho do calibre interno da carótida (CIMT) que é um marcador de aterosclerose serviu como resultado primário. Modelos espaciais de partículas finas permitiram saber a concentração de cada partícula nas casas de cada participante. Para um contraste de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ no $\text{PM}_{2,5}$ o CIMT foi aproximadamente 4-5% mais estreito. Esses resultados abriram novas frentes na investigação da ligação entre a poluição do ar, pulmões e aterosclerose.

Estudos epidemiológicos demonstraram uma associação entre o aumento da poluição por particulados e mortes por falência cardíaca, infarto agudo do miocárdio e arritmias. (H. C. Routledge and J. G. Ayres, 2005). Para se demonstrar que essas associações são causais, os mecanismos de ação são necessários. Várias são as hipóteses propostas e evidências são

acumuladas a favor de duas possibilidades com mecanismos interligados onde a baixa concentração de partículas no ar inspirado pode ter efeitos cardiovasculares. Primeira: a inalação e a intersticialização das partículas finas podem provocar uma resposta inflamatória nos pulmões com conseqüente liberação na circulação de citocinas pro-trombóticas e citocinas inflamatórias. Uma resposta sistêmica de fase aguda dessa natureza pode colocar os indivíduos com ateromas coronarianos em um maior risco de ruptura das placas ou de trombose. Segundo: a exposição ao material particulado pode ter um efeito adverso no sistema de controle autonômico do coração, levando a um aumento de risco de arritmias em pacientes susceptíveis. Uma resposta inflamatória sistêmica à poluição por particulados foi inicialmente sugerida por Seaton em 1995, que postulou que esse tipo de resposta podia precipitar eventos coronarianos agudos como um resultado de um aumento na coagulabilidade sangüínea. A relação entre a inflamação sistêmica e os eventos coronarianos adversos, ambos em pacientes com doença arterial coronariana (Ferreiros et al,1999; Biasucci et al, 1999) e na população em geral, não está bem estabelecida (Ridker, 2000). Estudos realizados em 4000 adultos saudáveis, mostraram relação entre os altos níveis de poluição por particulados e a viscosidade sanguínea e os níveis de proteína C reativa. Durante um episódio de poluição, o resultado de aumento da proteína C reativa foi de três vezes e o aumento da viscosidade plasmática foi de três vezes e meia quando comparadas com um período controle. (Peters 1997, Donaldson 1998). As partículas finas são

capazes de penetrar o epitélio alveolar causando uma inflamação local e estresse oxidativo (Donaldson 2000).

As células do epitélio brônquico humano quando expostas à combustão derivada das partículas, apresenta in vitro a liberação de citocinas pró-inflamatórias como a IL-6, IL-8 e o TNF- α (Veronezi 1999, Jimenez 2002). Em animais, a instilação de partículas intratraqueais sugeriu que o grau de estresse oxidativo e a liberação de citocinas esta relacionada ao tamanho, área de superfície e aos metais de transição presentes nas partículas. (Ghio et al 2000, Costa 1997). Ademais, as lesões ateroscleróticas em coelhos expostos à poluição por particulados apresentam as características de placas instáveis e quando comparadas com o controle, sendo este um mecanismo possível para os efeitos a longo prazo da poluição do ar. (Ogami A, 2000). Em voluntários humanos saudáveis há um aumento de neutrófilos e de plaquetas no sangue periférico após a exposição ao diesel exalado em associação com um aumento das células inflamatórias e da expressão das moléculas de adesão endotelial nas biopsias brônquicas. (Salvi et al, 1999). Enquanto se supõem que a inflamação pulmonar local após a exposição por poluição é somente o gatilho para a resposta inflamatória sistêmica, há agora evidências que mostram que a inflamação em resposta à poluição pode ser iniciada com as partículas entrando dentro da circulação sistêmica (Nenmar, 2002). Acredita-se que estas exposições levam a uma via final onde ocorre a lesão oxidativa a nível celular, porém as evidências para a anulação antioxidante desses efeitos permanece ainda inconsistente.

Há ainda os distúrbios do controle do batimento e do ritmo cardíaco em resposta à poluição sendo que há um aumento da frequência cardíaca relacionada com eventos de aumento da poluição por particulados e SO₂ (Peters et al, 1999, Hjalmarson et al, 1981).

Em indivíduos susceptíveis, a poluição pode aumentar a probabilidade de ruptura das placas, promoção da isquemia e aumento da vulnerabilidade à isquemia ou à insuficiência miocárdica devido à arritmia. (Zareb et al, 2001)

O papel da poluição do ar na determinação da inflamação, do status oxidativo e controle autonômico cardíaco devem ser determinados, contudo, através das evidências epidemiológicas não há dúvida quanto à associação da poluição do ar com a morbidade e mortalidade cardíaca. (Routledge et al, 2005)

Como consequência de vários estudos realizados recentemente, em vários países, identificou-se o estresse oxidativo como uma característica presente que sublinha a ação tóxica dos poluentes aéreos que causam interesse. O estresse oxidativo resulta tanto do aumento da exposição aos oxidantes quanto da presença de diminuição das defesas antioxidantes, que parece ser o gatilho de uma série de vias sinalizadoras redox sensíveis. Há agora, um grande corpo de evidências indicando que a resposta da inflamação pulmonar que aparece após a exposição a um episódio de poluição é mediada através das vias de oxidação. Além disso, parece que a sensibilidade individual é relatada em parte às suas defesas pulmonares antioxidantes. (Kelly, 2003)

Mas o que é o estresse oxidativo?

Estresse oxidativo é um termo biológico relativamente novo que foi pela primeira vez introduzido por Sies em 1991. Em seu livro, o estresse oxidativo foi definido como um distúrbio no balanço pró - oxidante e antioxidante em favor do primeiro que leva a um risco de dano. Desde então, muitas outras definições foram propostas sendo que todas elas explicam o processo que essencialmente envolve o fluxo de elétrons de uma molécula para outra em um ambiente biológico.

A importância do processo reside na reatividade das moléculas envolvidas. Sob circunstâncias normais os elétrons orbitam em volta dos átomos aos pares apresentando cargas opostas. Quando um átomo apresenta um único elétron não pareado, a sua reatividade aumenta muito e ele é referido como um radical livre. Em um ambiente biológico, os radicais livres são potencialmente muito perigosos uma vez que estes reagem de forma indiscriminada com as moléculas da vizinhança. Este processo de roubo dos elétrons leva a oxidação e de forma freqüente à inativação das moléculas alvo. Se essas reações são numerosas, podem causar um extenso dano celular. A extensão do dano se relaciona com a viabilidade de neutralização das defesas antioxidantes, pois estas moléculas especiais reagem de preferência com os radicais livres enquanto que o produto dessas reações normalmente tem baixa toxicidade. O estresse oxidativo então é um processo potencialmente danoso que ocorre quando há um excesso de radicais livres, uma diminuição das defesas antioxidantes ou uma combinação desses eventos.

O estresse oxidativo pode ocorrer em decorrência de vários fatores, incluindo o consumo de álcool, medicações, trauma, frio, poluentes atmosféricos, toxinas e radiação.

Vários são os estudos que referem a relação entre os poluentes com a morbi-mortalidade cardiovascular através de ação inflamatória com ruptura das placas e alteração do ritmo cardíaco. (Seaton et al, 1995; DeMeo et al, 2004; Pope et al, 2004).

Alguns mecanismos foram propostos para justificar este estado de estresse oxidativo, estado de hipercoagulabilidade e maior incidência de eventos cardiovasculares. A lesão das vias aéreas ou ativação dos monócitos causados pelas partículas depositadas nos alvéolos leva a liberação de citocinas pró-inflamatórias a IL-6 e a IL-8. O aumento da produção dessas interleucinas, ativa as células mononucleares e as células endoteliais, iniciando a síntese de proteínas da fase aguda como a proteína C reativa e a regulação da expressão de adesão das moléculas como um marcador da disfunção endotelial. No aumento da resposta de fase aguda, há a ativação das células endoteliais com aumento da atividade de pró-coagulação que é indicado por um aumento das proteínas de coagulação ou por evidência de ativação da cascata de coagulação. (Uttel et al 2000). Essas alterações nos parâmetros sanguíneos junto com a instabilidade da placa podem levar a um evento coronário nos pacientes susceptíveis (Rückerl et al 2006).

1.3 b - Vias inflamatórias

Rückerl et al em 2006 observou uma associação positiva entre a exposição de PM₁₀ e as concentrações de PCR, assim como, Seaton et al em 1999, observou em indivíduos idosos na Inglaterra. As concentrações elevadas de PCR são fatores preditivos de eventos cardiovasculares em indivíduos saudáveis. (Danesh et al 2000). O PM₁₀ afeta os brônquios superiores e após levam a uma inflamação pulmonar enquanto as pequenas partículas se transferem potencialmente para o sangue dando início a uma resposta inflamatória sistêmica. Rückerl et al em 2006 também notou uma resposta sistêmica defasada à poluição do ar. De acordo com Geiser et al 2002, as partículas são rapidamente translocadas para o sangue. Rückerl et al fizeram a hipótese que essa defasagem observada é decorrente do tempo necessário para se iniciar a resposta de fase aguda após a rápida translocação das partículas ultrafinas. A PCR apresenta uma meia vida de 19 horas e é rapidamente regulada e após isso não mostra nenhuma elevação três a quatro dias após um aumento da poluição do ar. (Koenig 2003).

1.3 c - Disfunção Endotelial

As moléculas de adesão como as ICAM-1 mediam o contato entre os leucócitos circulantes e as células endoteliais. ICAM-1 induzem a uma ligação estreita dos leucócitos ao endotélio. Dessa forma, os leucócitos

podem deixar a circulação sangüínea e adentrar no espaço subendotelial (Luster 1998). O aumento de ICAM-1 é fator preditivo de eventos coronarianos sendo que há uma regulação da expressão de ICAM-1 com uma expressão primariamente com modelos de defasagem de um e dois dias. O Fator de Von Willebrand (FVW) também serve como um marcador da disfunção endotelial. O FVW reflete a liberação vascular e provavelmente a reatividade vascular. A reatividade vascular pode ser secundária à inflamação e desde que o FVW pode mediar a adesão plaquetária ao endotélio danificado, este também pode ser um fator de eventos coronarianos. (Garnir 2004)

Estudos epidemiológicos demonstraram associação positiva entre os níveis de fibrinogênio e/ou viscosidade plasmática com a poluição do ar. (Khandoga et al 2004 e Seaton et al 1999). Há ainda a elevação dos níveis do fragmento de protrombina que mostra que a poluição do ar não induz apenas a inflamação, mas também a coagulação. (Rückerl et al 2006)

Algumas questões tornam-se relevantes como, por exemplo, quem seria susceptível a esse tipo de resposta à poluição?

A resposta da susceptibilidade aos poluentes do ar é muito individual, porém sabe-se baseado em estudos, que os efeitos agudos da poluição do ar são maiores nas crianças, nos idosos, em indivíduos com doenças pré-existentes como diabetes complicado por doenças vasculares, asma, bronquite crônica, doenças cardiovasculares diagnosticadas ou história de infarto agudo do miocárdio e possivelmente também os obesos. Interessante verificar as interações com os fatores genéticos em particular o polimorfismo

dos genes que regulam a resposta ao estresse oxidativo e à inflamação. Devemos ainda demonstrar se todas as condições que sustentam os estados inflamatórios subclínicos como o diabetes, as síndromes metabólicas, hipercolesterolemia, artrite reumatóide, doenças inflamatórias intestinais (Nel, 2005) ou a anemia falciforme amplificariam os efeitos da poluição do ar.

A associação entre a poluição do ar com ênfase no material particulado ambiental e a morbidade e mortalidade cardiovascular já foram demonstradas em vários estudos epidemiológicos. (Pope et al, 1999; Samet et al., 2000; Pope et al., 2002). Indivíduos com doenças cardiovasculares pré-existent, incluindo doença cardíaca isquêmica e doença cardíaca congestiva são indivíduos mais susceptíveis à exposição de material particulado. (Pope et al., 2002). Causas possíveis parecem determinar a existência de stress oxidativo com atuação nos vasos como um dos fatores a serem considerados. (Brook, 2004; Kaiser, 2005; Lin, 1999,).

Muitos estudos controlados de exposição à partículas inalatórias mostraram que tanto o material particulado como O_3 evocam uma resposta inflamatória tanto pulmonar como sistêmica em seres humanos. A inalação e a intersticialização das partículas finas podem provocar uma resposta inflamatória nos pulmões com conseqüente liberação na circulação de fatores pró-trombóticos e de citocinas inflamatórias através do stress oxidativo. O stress oxidativo ativa fatores de transcrição específicos nos quais se incluem o fator nuclear – κB e ativador da proteína-1, os quais regulam a expressão dos genes para citocinas, quimioquinas e outros mediadores pró- inflamatórios. (Routledge et al, 2000)

As endotoxinas usualmente associadas com partículas mais ásperas também mostrou induzir produção de citocinas pró-inflamatórias (Moon et al, 1999; Becker et al, 1999) e o aumento da inflamação pulmonar.

A exposição ao material particulado aumenta o fibrinogênio (Ghio et al, 2000 e 2003), que é um componente chave na coagulação do sangue e na trombose plaquetária e um determinante importante da viscosidade sangüínea. A viscosidade sangüínea foi associada à intensidade da doença cardiovascular e ocorre associação com níveis aumentados de material particulado e SO₂. (Brook, 2004, Peters et al, 1997)

Há ainda um aumento dos níveis de IL-6, IL- β e os fatores de estimulação de colônia de macrófagos em indivíduos saudáveis após a exposição de poluição do ar decorrente de um incêndio florestal e a constatação que há também um aumento desses fatores, *in vitro*, após a exposição de macrófagos pulmonares humanos ao PM₁₀. (Brook, 2004) A IL-6 está diretamente envolvida na regulação e na síntese da proteína C reativa pelo fígado. A PCR é um indicador sensível de infecção, trauma e inflamação e a sua concentração está positivamente associada ao total das partículas aéreas em suspensão e ao PM₁₀. (Brook, 2004)

A alteração do tônus vascular em pacientes saudáveis com vasoconstrição decorrente da inalação de material particulado ambiental e O₃ já foi demonstrada. É possível que a inflamação sistêmica aguda e o stress oxidativo sejam responsáveis pelo desencadeamento da disfunção endotelial o que leva a resposta vascular com constrição do vaso (Bonetti et al, 2003). Deficiência no relaxamento arterial e diminuição da formação de

NO ocorrem em vasos expostos às partículas exaladas do diesel devido ao excesso de geração de espécies reativas do oxigênio (ROS) (Ikeda et al, 1998). Há ainda um aumento na produção das endotelinas que também fazem parte do processo da vasoconstrição aguda. (Brook, 2002; Bouthilier et al, 1998).

Os mecanismos biológicos que ligam a poluição do ar à doença cardíaca envolvem efeitos diretos dos poluentes no sistema cardiovascular, sangue e receptores pulmonares e/ou efeitos indiretos mediados através do estresse oxidativo pulmonar e respostas inflamatórias. (Brook, 2004)

Os efeitos diretos podem ocorrer através de agentes que cruzam o epitélio pulmonar até chegar à circulação como os gases e possivelmente (Nemmar et al, 2001; Obersorster et al, 2002) as partículas ultrafinas através dos seus componentes solúveis de $PM_{2,5}$ (metais de transição). Há ainda, a ativação dos reflexos neurais secundários às interações do PM com os receptores pulmonares que também exercem um papel nesta ação. Posteriormente, seguem-se alterações no tônus autonômico que sob circunstâncias adequadas podem contribuir para a instabilidade das placas vasculares ou dar início às arritmias cardíacas. Esses efeitos diretos da poluição do ar representam uma explicação plausível para a ocorrência (em poucas horas) das respostas cardiovasculares como o aumento dos infartos agudos do miocárdio. (Peters et al, 2001)

Efeitos menos agudos (algumas horas a dias) e efeitos crônicos indiretos podem ocorrer através do estresse oxidativo/inflamação induzida por poluentes inalatórios. Subseqüentemente, estes podem contribuir para

um estado de inflamação sistêmica que pode ser capaz de ativar as vias de hemostasia levando a um dano da função vascular e acelerando a aterosclerose.

A figura 6 mostra os mecanismos biológicos que relacionam o PM com as doenças cardiovasculares. (Brook et al, 2005)

Figura 6: Possível mecanismo biológico que liga o PM com a doença cardiovascular

Fonte: Brook et al 2005

A inalação dos poluentes induz o estresse oxidativo e inflamação. (Kelly, 2003). A presença de metais solúveis de transição no material particulado eleva a resposta inflamatória através de um aumento no estresse

oxidativo. (Donaldson et al, 1997; Jiang et al, 2000). No entanto, a inflamação pulmonar pode também ocorrer como efeito direto das partículas ultrafinas independentes dos metais de transição ou componentes solúveis. Similarmente, o O_3 vai mediar a resposta inflamatória pulmonar através do estresse oxidativo e de um defeito na função pulmonar que pode ser atenuada pelos antioxidantes. (Samet et al, 2001) .

O estresse oxidativo ocorre após a exposição à partículas e fumaça. Após a exposição a um ambiente com concentração de $PM_{2,5}$ por duas horas, há a multiplicação das espécies reativas de oxigênio no coração e pulmões de ratos. (Gurgueira et al, 2002). A exposição pessoal às concentrações ambientais de $PM_{2,5}$ é também associada com um aumento nas proteínas oxidativas no sangue humano. (Sorensen et al, 2003).

Estudos de exposição controlada demonstraram que a inalação de partículas (Ghio et al, 2000; Salvi et al, 1999; Nightingale et al, 2000) e de ozônio (Aris et al 1993) evocaram tanto a resposta pulmonar como resposta sistêmica inflamatória nos seres humanos. Um desses estudos mostrou um aumento na adesão das moléculas que facilitaram a passagem das células inflamatórias na circulação das vias aéreas. No sangue, há um aumento do número de plaquetas e PMN, o que sugere que a exposição às partículas de Diesel estimula a medula espinhal a liberar estas células na circulação.

O exato mecanismo através do qual o PM ambiental causa doenças cardiovasculares permanece pouco claro. A exposição ao PM se associa a um aumento na geração de ROS (Tao et al., 2003). Propõe-se que o estresse oxidativo no sangue periférico induzido pelo PM pode ser

potencialmente relacionado às doenças cardiovasculares. (Sorensen et al., 2003). A exposição de PM também se associa a níveis elevados de PCR (Peters et al., 2001; Pope et al., 2004), aumento da produção de citocinas proinflamatórias (Ghio et al., 2001; Seaton et al., 1999; Schwartz, 2001; Peters et al., 2001) e aumenta a viscosidade sanguínea (Seaton et al., 1995; Peters et al., 1997). A exposição ao PM aumenta o risco cardiovascular do diabetes através do aumento da produção de estresse oxidativo, inflamação sistêmica e disfunção endotelial. (Lei et al., 2005)

Ainda não é claro qual seria a população que seria particularmente susceptível aos efeitos adversos dos particulados e quais seriam os possíveis mecanismos envolvidos.

Estudos ainda devem ser realizados para aumentar nosso entendimento sobre o estresse oxidativo e a resposta inflamatória, abrindo-se a possibilidade de outras patologias com resposta inflamatória crônica também serem susceptíveis à poluição do ar, onde ocorreria uma exacerbação da resposta inflamatória decorrente dos níveis aumentados de poluentes atmosféricos.

Ainda não é claro qual seria a população que seria particularmente susceptível aos efeitos adversos dos particulados e quais seriam os possíveis mecanismos envolvidos.

Há outras doenças com características inflamatórias crônicas onde há um aumento do estresse oxidativo, aumento de ROS, aumento da PCR e disfunção endotelial. Da mesma forma que há uma resposta vascular do paciente diabético hipoteticamente o paciente portador de anemia falciforme

poderia ter uma resposta vascular diferenciada provocada pelos poluentes atmosféricos.

A anemia falciforme é uma doença de caráter hereditário que apresenta parte das hemácias com uma conformação diferenciada em forma de foice (HbS). É uma doença complexa que apresenta como efeitos cardinais: anemia hemolítica crônica e episódios de dor recorrentes. Apresenta uma associação com uma disfunção endotelial com ciclos repetidos de falcização e de retorno ao padrão normal da hemácia a desfalcização.

Em março de 1904 foi publicada uma carta na revista Science com a descrição de “uma peculiar anomalia nos glóbulos vermelhos humanos. O exame cuidadoso mostrou que de fato que os corpúsculos que foram corados eram elípticos e não circulares”. Esse artigo por Melvin Dresbach foi a primeira publicação que identificou as células falciformes no homem. A presença dessas células constitui-se no marcador patognomônico da doença falciforme (Dresbach 1904*¹ apud Firth 2005) Após esse relato inicial dos eritrócitos elípticos descoberto em um aparentemente saudável estudante de medicina um artigo no ano seguinte relatou que a pessoa portadora das células peculiares havia morrido de uma forma abrupta de insuficiência cardíaca subsequente a um ataque agudo de reumatismo inflamatório, que foi precedido por uma tonsilite. (Dresbach 1905** apud Firth 2005). Os sinais clínicos das complicações da anemia Em março de 1904 foi publicada uma

* Dresbach M. Elliptical human red corpuscles. Science 1904; 19:469–70

**Dresbach M. Elliptical human erythrocytes (a supplementary statement). Science 1905; 21: 473–5

carta na revista Science com a descrição de “uma peculiar anomalia nos glóbulos vermelhos humanos... O exame cuidadoso mostrou que de fato que os corpúsculos que foram corados eram elípticos e não circulares”. Esse artigo por Melvin Dresbach foi a primeira publicação que identificou as células falciformes no homem que são o marcador patognomônico da doença falciforme (Dresbach 1904¹ apud Firth 2005) Os sinais clínicos das complicações da anemia falciforme incluindo-se a associação com a infecção, febre, dor ósseas, problemas cardíacos e respiratórios embora não identificados na época foi provavelmente uma descrição característica do curso seqüencial agudo da anemia falciforme. Um ponto de partida infeccioso, uma crise de dor óssea, complicações pulmonares subseqüentes, síndrome torácica aguda e morte súbita. Embora Desbrach tenha identificado primeiro os corpúsculos elípticos, quem provavelmente apresentou a primeira descrição da anemia falciforme, foi James Herrick em 1910 (Herrick 1910²² apud Firth 2005) que escreveu a descrição clássica dos sintomas da doença através do relato de um estudante de odontologia que apresentava icterícia, dispnéia, linfadenopatia, urina escura, úlceras nas pernas, dor epigástrica e anemia associada com uma hemácia peculiarmente alongada em forma de foice.

Duas décadas depois, descobriu-se que as células em forma de foice doravante chamadas de células falciformes eram mais encontradas na circulação venosa relativamente desoxigenada, retornando estas células à forma normal após a reoxigenação. (Chiang et al 2005). Em 1949, Linus

^{2 2} Herrick JB. Peculiar elongated and sickle-shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia. Arch Intern Med 1910; 6: 517–21

³Pauling e colaboradores verificaram na eletroforese de Hemoglobina a existência de uma molécula de Hemoglobina mutante nos eritrócitos dos pacientes com anemia falciforme (Pauling 1949⁴ apud Firth 2005). A diferença existente da hemoglobina falciforme (HbS) foi a existência da substituição de um aminoácido na cadeia β da HbS que permite a suscetibilidade anormal da polimerização da HbS na presença de uma diminuição de pH ou de tensão de oxigênio. Dessas observações iniciais, a crise vaso oclusiva falciforme parece ser o resultado da obstrução física passiva dos pequenos vasos sanguíneos com um eritrócito desoxigenado, rígido e em forma de foice.

O gene falciforme apresenta uma vantagem genética, pois protege os portadores heterozigotos da infecção pelo *Plasmodium falciparum* responsável pela malária. (Nagel, 2004) Os halotipos gênicos da globina estão baseados em uma série de restrições polimórficas definidas no gene da globina no cromossomo 11. (Orkin et al 1982; Nagel et al 2001). O gene da globina S esta presente em três halotipos Africanos, todos localizados em três áreas geográficas distintas.

As migrações e trafico de escravos foram responsáveis pela disseminação do gene. A conversão gênica explica a diversidade de haplotipos decorrente da disseminação geográfica que ocorreu de forma peculiar. A doença falciforme denota todos os genótipos que contem ao

⁴ Pauling L, Itano HA, Singer SJ, Wells IC. Sick cell anemia. Science 1949; 110: 543–8

menos um gene falciforme no qual a HbS compõem ao menos metade da hemoglobina presente.

Uma única substituição de nucleotídeo (GTG por GAG) no sexto cordão do gene da globina resulta na substituição da valina por ácido glutâmico na superfície da cadeia da globina S. Essa mudança permite a HbS se polimerizar quando desoxigenada desde que a valina pode se ligar com sítios complementares nas cadeias de globinas adjacentes. A polimerização da HbS desoxigenada é o primeiro evento indispensável na patogênese molecular da doença falciforme. Vai haver uma dependência da concentração de HbS intraeritrocitária, grau de desoxigenação celular, pH e concentração intracelular da HbF. A inibição da polimerização da HbS pela HbF vai necessitar a formação de HbS/HbF em forma híbrida (Bookchin et al 1977). A tendência a polimerização de misturas de HbS e algumas variantes de Hb mostram que os resíduos 22,80 e especialmente 87 da corrente são implicados no contato intermolecular que estabilizam os polímeros HbS desoxigenados (Nagel et al, 1979). É esse polímero que se alinha com os outros para formar um pacote, distorcendo a hemácia em uma forma de foice ou crescente clássico. Essa forma interfere com a característica de deformabilidade dos eritrócitos. A polimerização da HbS é uma reação iniciada pela nucleação com um tempo de espera no qual nenhum polímero é detectado. No fim desse período, o núcleo crítico é formado, a partir daí se segue a formação de polímeros em forma exponencial. (Eaton et al, 1990) A cinética dessa reação tem uma função crítica na reologia e morfologia das células vermelhas circulantes (Eaton et al, 1990, Ferrone et al 2001)

Decorrente da ordem do tempo de transito na microcirculação da HbSS que é curto muitas células falham na polimerização da HbS. Se, no entanto essas hemácias foram submetidas ao prolongamento do seu tempo de transito, decorrente das suas condições microcirculatórias, então todas as hemácias falciformes (decorrente do seu equilíbrio em baixas concentrações de oxigênio), podem conter polímeros HbS e serem menos deformáveis.

Pensava-se originariamente, que eram as formas em foice que causavam a obstrução da microcirculação decorrente da baixa deformabilidade durante o trânsito capilar, o que resulta na crise vaso oclusiva. O mecanismo atual é bem mais complicado que o pensado.

No entanto, reconhece-se que somente a polimerização não é suficiente para produzir a crise vaso oclusiva. A conceitualização da crise vaso oclusiva falciforme cresceu através do reconhecimento que a hemácia falciforme tem a propensão de se aderir às células endoteliais de uma cultura vascular. (Hebbel et al 1980, Hoover et al 1979). A adesividade in vitro dos eritrócitos falciformes (HbSS) mostrou ter uma correlação com a severidade clínica da doença. (Hebbel et al 1980). Reconhece-se hoje que a HbSS participa ativamente do processo de vaso oclusão através de um envoltório celular e da matriz de adesão molecular. Tanto os eritrócitos assim como os reticulócitos imaturos podem participar na adesão ao endotélio vascular. Os reticulócitos aparentemente são mais aderentes que os eritrócitos maduros à cultura de endotélio in vitro. (Barabino et al 1987, Mohandas et al 1987), no entanto os eritrócitos mais velhos submetidos a

repetidos ciclos de desoxigenação podem recuperar ou manter a sua adesividade. (Stone et al, 1996)

Na patogênese da doença das células falciformes, inclui-se a manifestação clínica de circulação prejudicada, destruição das células vermelhas e estase do fluxo sanguíneo. Quando o sangue dos pacientes com anemia falciforme sofre uma desoxigenação, há um aumento da viscosidade sanguínea. Esse distúrbio tem sido relacionado a uma alteração das propriedades de fluxo da hemácia, que contém a hemoglobina S polimerizada. Essas células têm maior dificuldade em se deformarem que as células normais, resultando em uma maior rigidez, retardando o seu fluxo principalmente através da micro circulação. A presença de células falciformes aumenta a viscosidade sanguínea e predispõe à obstrução capilar e dos pequenos vasos venosos. Esses eventos obstrutivos culminam com a hipóxia local tecidual, o que tende acentuar o processo patológico. (Silbergleit e Day). Aliado a esses eventos o paciente pode apresentar uma elevação de fibrinogênio e/ou dos níveis de globulinas, o que também contribui para o aumento da viscosidade sanguínea, o que agrava as manifestações hematológicas no paciente falciforme (durante infecções, por exemplo).

A intensa lesão da membrana eritrocitária leva à geração de radicais de oxigênio. Esse processo pode levar a uma homeostase anormal eritrocitária, resultando em células densas desidratadas e irreversível falcização. Essas células podem exacerbar a anemia hemolítica e a obstrução vascular. A desidratação dos eritrócitos pode ocorrer pela ação

dos transportadores catiônicos que resulta na perda de KCl e na desidratação celular (Lew et al, 2005)

Em 1974 características adicionais específicas da Hbs foram publicadas onde a forma oxigenada forma uma estrutura altamente instável. O heme é contido em uma parte da globina hidrofóbica que tanto limita a reação do ferro com oxigênio e defende a célula dos radicais livres produzidos pela altamente reativo componente de ferro. A instabilidade prejudicada da globina leva a acelerar o colapso da molécula, liberando grandes quantidades de componentes da hemoglobina e ferro tóxico na célula. Em adição há uma aceleração auto-oxidante patológica de hemoglobina para meta-hemoglobina que produz níveis aumentados de hemicromos. Esses mecanismos produzem um largo dano oxidativo na membrana da célula, interrupção da distribuição de proteína e falha no funcionamento normal da membrana. A interrupção da estrutura da membrana celular leva a um aumento da adesão, oxidação dos eritrócitos ao endotélio vascular que induz lesão endotelial e disfunção. (Hebbel et al 1997) Este comportamento da hemoglobina S com quadro de instabilidade mais que insolubilidade ajuda a explicar a ligação entre as características únicas desta hemoglobina com as observações clínicas de dano vascular extenso. O conceito da doença de células pegajosas mais que células em foice implica na ação das hemácias no endotélio vascular. (Hebbel et al 1980) O endotélio não tem apenas a função de ser uma interface anatômica entre o sangue e a parede do vaso, também é o grande regulador da homeostase vascular. A descoberta de diversos marcadores bioquímicos da

inflamação endotelial na década de 90 levou ao conceito da doença falciforme como uma doença vascular crônica inflamatória. (Hebbel et al 1997, Platt 2000).

O primeiro evento crucial para a vaso oclusão inclui a aderência dos eritrócitos (reticulócitos e células densas pobremente deformáveis) ao endotélio das vênulas pós capilares (Kaul et al 1989, Kaul et al 2000). A adesão leucoendotelial com a formação de agregados heterocelulares (leucócitos e células irreversivelmente falcizadas) também contribuem para a obstrução (Turhan et al 2002) o que resulta em uma hipóxia local, aumento da formação de polímeros da HbS e propagação da oclusão à vasculatura adjacente. A transmigração neutrofílica através dos espaços das junções endoteliais também se adiciona o aumento da inflamação na microvasculatura.

De uma forma recente, tem se focado na desregulação do tônus vasomotor por uma perturbação nos mediadores da vasodilatação como o óxido nítrico (NO).

O conceito de doença vascular crônica inflamatória coincide com as evidências das anomalias protrombóticas na anemia falciforme que se manifesta pelos marcadores de ativação de plaquetas, aumento da geração de trombina e baixa da proteína anticoagulante S. O excesso de componentes livres do heme liberados pelo colapso da hemoglobina S instável se liga de forma ávida ao óxido nítrico livre. A limpeza patológica da bio-avaliabilidade do óxido nítrico vai ter um papel adicional na interrupção da sinalização endotelial da homeostasia vascular. (Lancaster 2002)

Essa sugestão que a característica única da Hemoglobina S, a presumidamente a desoxigenação induzindo a polimerização com a subsequente coagulação e subsequente falcização é essencial para o desenvolvimento dessa síndrome clínica distinta.

O conhecimento bioquímico desse desarranjo patológico da hemostasia e regulação vasomotorra se expandiu de forma considerável. Embora a seqüência de eventos que levam a isquemia e a vaso-oclusão permaneçam não muito claros, a ativação endotelial que é a expressão das moléculas de adesão e trombogênicas nas membranas das células endoteliais é provavelmente a chave do mecanismo.

O estresse cirúrgico, a infecção e possivelmente a lesão micro vascular decorrente do mecanismo de isquemia e reperfusão são o gatilho da ativação endotelial. As mudanças endoteliais podem ser mediadas por via humoral sinalizando fatores ou citocinas inflamatórias como o fator de necrose tumoral, interleucinas, interferon G trombina, fator de crescimento vascular endotelial e histamina. A falha aguda da distribuição periférica de óxido nítrico que é vasodilatador e apresenta propriedades anti-trombogênicas é outra possível via. ((Lancaster 2002). Além do apresentado, a ligação de leucócitos ao endotélio ou o aumento de ligação das hemácias falciformes mediadas pela fibronectina plasmática ou pela trombospondina liberada pela ativação das plaquetas pode estimular outras mudanças inflamatórias posteriores. (Bunn 1997, Hebbel et al 1980, Hebbel et al 1997)

1.4 Mecanismos de adesão eritrocitária

Os mediadores moleculares da adesão da HbSS ao endotélio vascular foram caracterizados nos últimos anos tanto em vitro quanto nos modelos animais. Esta interação mostrou-se ser mediada pelos receptores de membrana celular nos eritrócitos e nas células endoteliais. A adesão das moléculas nos eritrócitos que vão mediar as interações com as células endoteliais incluem a integrina $\alpha 4\beta 1$. Os antígenos de grupo sanguíneo Luterano, a designação do grupo 36 (CD36), sabidamente uma ligandina selectina e sulfatos de glicolípídios $\alpha 4\beta 1$ se ligam a fibronectina e as moléculas das células de adesão vascular -1 (VCAM-1), a qual se expressa em resposta aos estimulantes inflamatórios. Alguns estudos realizados sobre os efeitos da epinefrina na função de adesividade da HbSS mostrou que a epinefrina também promove a adesão da HBSS a integrina endotelial $\alpha V\beta 3$ através da molécula de adesão intercelular -4 (ICAM-4). (Zenadi et al , 2004) Esse achado sugere que os hormônios podem contribuir para a associação entre os episódios vaso-oclusivos e o estresse fisiológico.

A adesão da HbSS ao endotélio não é auto limitado por que pode em seu turno induzir sinais de formação de radicais livres de oxigênio e ativação dos fatores de transcrição NF- κ B nas células endoteliais. NF- κ B contribui para a ativação vascular pela regulação das moléculas de adesão endotelial incluindo a E-selectina, VCAM-1 e ICAM-1 o que permite interações

potenciais a longo prazo com a HbSS assim como o recrutamento dos leucócitos circulantes. A P-selectina endotelial que é expressa nas fases precoces da inflamação em níveis aumentados nos ratos transgênicos falciformes pode também participar na vasooclusão pela diminuição do fluxo sanguíneo dinâmico. (Embury et al, 2004).

A inflamação vascular é evidenciada pela elevação dos níveis plasmáticos de VCAM-1 solúveis em pacientes durante as crises falciformes vaso oclusivas e pela presença de células endoteliais circulantes sustentando um fenótipo ativo durante tanto o estado de latência como nos estados de crise. (Belcher et al 2003; Solovey et al 1997). Estimulo inflamatório de hipóxia e de reoxigenação, que induz a produção oxidante endotelial e uma resposta inflamatória exagerada em modelos de ratos falciformes transgênicos atenua de uma forma significativa pela administração de inibidores da NF- κ B como a sulfasalazina. (Kaul et al 2004) A ativação endotelial e a expressão da molécula de adesão então aparentam ser um fator crítico no processo de vaso oclusão. Há ainda, a significância do óxido nítrico que mantém a homeostase da vaso-regulação e que começou a ser explorada em anos recentes. A produção local de NO pelas células endoteliais pelo óxido nítrico sintetase resulta em uma vasorelaxamento assim como uma atividade antioxidante e antiinflamatória com a redução da expressão de VCAM-1. (Reiter et al 2003). O NO limita ainda a agregação plaquetária, inibe a adesão leucocitária e modula a proliferação endotelial (Reiter et al 2003). A reduzida bioaviabilidade do NO

na anemia falciforme pode desencadear uma vasoconstrição e redução do fluxo sanguíneo, contribuindo potencialmente com a vaso-oclusão.

Notavelmente, há um desenvolvimento potencial para as moléculas da matriz subendotelial na vasooclusão. Certos estímulos inflamatórios como a trombina, podem causar a contração das células endoteliais de tal forma que a adesão profunda da HbSS às células endoteliais estimuladoras de trombina também ocorrem com a exposição da matriz no espaço interendotelial. (Manadori et al 1998)

O ambiente pro inflamatória crônico é propagado pela elevação dos níveis de citocinas circulante, incluindo a interleucina -1 (IL-1), fator de necrose tumoral α (TNF α), endotelina-1 e fatores de estimulação de colônia de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), que são secretados tanto pela atividade das células endoteliais e monócitos. (Croizat H, 1994, Francis et al 1992). O fator de crescimento placentário (PIGF), ativa os monócitos e aumenta os níveis de RNAm de IL-1, TNF α e várias quimiocinas como a IL-8 e proteína inflamatória de macrófagos β (Seivaraj et al 2003). Altos níveis plasmáticos de PIGF encontrados em pacientes falciformes e mostraram-se correlacionados com a severidade da doença (Perelman et al, 2003).

Os monócitos, por sua vez podem ativar as células endoteliais como evidenciado pela expressão das moléculas de adesão endotelial, fatores teciduais e a ativação do NF- κ B após incubação com monócitos *in vitro* (Belcher et al 2000).

A inflamação vascular foi demonstrada em modelos de ratos transgênicos falciformes. Esses animais mostraram um elevado nível de proteínas de fase aguda no sangue, componente de substância amiloide P e IL-6 assim como a regulação da expressão de ICAM-1, VCAM-1, moléculas de adesão plaqueta-endotélio e NF- κ B nos tecidos pulmonares. (Belcher et al, 2003)

Observações clínicas evidenciaram ainda o papel que os leucócitos apresentam na fisiopatologia da doença falciforme. Níveis elevados de leucócitos foram correlacionados com um prognóstico pior para os pacientes. (Platt et al, 1994) De maneira em particular ao número de leucócitos parece ser um fator de risco para o AVC e síndrome torácica aguda em crianças com anemia falciforme.

A HbSS *in vitro* mostrou se ligar aos PMN em uma análise de adesão estática, sugerindo a participação direta dos leucócitos na vaso-oclusão.

O papel dos leucócitos no processo de vaso-oclusão pode ser multifatorial. O recrutamento dos leucócitos com maior diâmetro, menos deformáveis e aderentes ao endotélio podem prejudicar o fluxo de sangue. Além do mais, a adesão dos leucócitos podem promover a falcização eritrocitária e a oclusão vascular pelo aumento do tempo de transito da HbSS na micro circulação.

A ativação dos fatores envolvidos na hemostasia é claro na anemia falciforme dada as observações de andamento da ativação plaquetária, geração de trombina e atividade fibrinolítica. De qualquer forma, o papel que esses processos tem na vaso-oclusão não é muito claro. De uma forma

significativa, as plaquetas circulantes na anemia falciforme vai exibir uma ativação fenotípica anormal tanto no estado basal como nos momentos de crise vaso-oclusiva. (Metha et al 1979).

A liberação aumentada dos componentes das plaquetas incluem a β -tromboglobulina, fator plaquetário -4, TSP e IL-1, pontos estes que são marcadores de fenotípicos e que aumentam a expressão da P selectina placentária e da ativação de GPIIb/IIIa (Browne et al 1996, Tomer et al 2001). Durante o estado sem crises a sobrevivência das plaquetas aparentemente é normal ainda que o decréscimo das plaquetas aconteça nos episódios de dor aguda, indicando aumento do consumo de plaquetas durante a crise vaso oclusiva. (Haut et al 1973, Stuart et al, 2001). A agregação plaquetária junto a geração de micro-partículas derivadas de plaquetas pode estar anormalmente aumentada (Metha et al 1979, Tomer et al 2001).

O modelo de vaso-oclusão evoluiu muito nas últimas décadas dos conceitos baseados na polimerização até um esquema que envolve múltiplos degraus, heterogêneos com interações interdependentes entre a HbSS, aderência leucocitária, ativação endotelial induzidas diretamente ou indiretamente pelo comportamento pro - inflamatório da HbSS que é o degrau inicial para a vaso oclusão. A ativação resultante do NF- κ B endotelial e a regulação das moléculas de adesão endotelial promovem o recrutamento dos leucócitos e ajuda a propagar a síndrome de inflamação vascular crônica que é tão proeminente nesta doença. A aderência leucocitária e os eritrócitos circulantes com ou sem sinais de ativação adicionais formam

então as ligações que permitem a agregação multicelular com a microvasculatura. É possível que as plaquetas e hemostaticamente as micropartículas ativas com ou sem elementos de coagulação plasmáticos, participem nesses agregados embora essas interações não foram ainda totalmente investigadas. Em adição, os mediadores moleculares dessas interações intercelulares ainda não foram bem caracterizadas.

Essas várias vias levam a um aumento de expressão endotelial das moléculas das células de adesão como a ICAM -1 e CD-36 (10,39). Essas moléculas aumentam a ligação endotélio-eritrócito que pode impedir o fluxo sanguíneo e prejudica a oxigenação tecidual. A deposição de fibrina e plaquetas com os leucócitos pode exacerbar o distúrbio endotelial. O balanço regulatório entre a vaso dilatação/constricção e a pró e a anticoagulação é então perturbada, levando a isquemia, vaso-oclusão e dor. A vaso-oclusão é provavelmente decorrente de mudanças crônicas das células, plasma e componentes vasculares da hemostasia e regulação vasomotora.

A noção de inflamação vascular crônica é então um modelo incompleto que pode servir como base para mais específicas investigações fisiopatológicas nas diversas características da doença.

Há uma alta prevalência da anemia falciforme na população e estudos epidemiológicos apresentam um significado para a saúde pública particularmente para os pacientes que apresentam a patologia e os seus familiares. Com isso, surgiu a hipótese de que a poluição do ar é um fator desencadeante ou contribuinte da crise vaso oclusiva falciforme cujo sintoma

maior é a crise álgica. Esse estudo contribuirá para um maior entendimento da doença falciforme, avaliando um possível fator ambiental agravante das crises álgicas e fechando mais um elo da cadeia: poluição do ar e efeitos sobre doenças inflamatórias crônicas.

2. OBJETIVOS

2. OBJETIVO GERAL

- Estudar a influência de fatores ambientais no atendimento de emergência de crianças e adolescentes portadores de anemia falciforme utilizando-se o Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo como hospital sentinela.

2.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar os efeitos da poluição atmosférica da cidade de São Paulo sobre os atendimentos de crianças e adolescentes com anemia falciforme em crise álgica;
- Avaliar os efeitos da poluição atmosférica da cidade de São Paulo sobre os atendimentos de crianças e adolescentes com anemia falciforme motivada por doenças respiratórias;
- Verificar o tempo de defasagem encontrado entre o aumento dos níveis de concentração dos poluentes estudados (material particulado inalável, dióxido de enxofre, dióxido de nitrogênio e monóxido de carbono), e a procura pelo atendimento.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1. Estudo Ecológico

O estudo epidemiológico realizado foi do tipo ecológico analisando dados de uma série de tempo. Segundo o dicionário de Epidemiologia de Last (Last, 1995) o estudo ecológico é definido como um estudo no qual as unidades de análise são populações ou grupos de pessoas, mais do que indivíduos. Portanto, a abordagem ecológica é utilizada para avaliar possíveis efeitos danosos de um fenômeno específico sobre uma população ou populações expostas a diferentes níveis desse fenômeno (Evans et al, 1984). Geralmente, as populações analisadas são definidas geograficamente (bairro, cidade, estado, país).

Caracteristicamente, tanto os dados de efeito quanto os de exposição são secundários e já existentes, o que torna a realização do estudo ecológico mais rápida e menos dispendiosa do que os estudos de base individual, principalmente os estudos de coorte e caso-controle (Rothman e Morgenstern, 1998).

Os desenhos dos estudos ecológicos podem ser classificados em relação à medida de exposição e em relação ao agrupamento. Em termos de medida de exposição eles podem ser classificados como exploratórios, onde

a finalidade é descrever taxas de doenças, e analíticos, onde o objetivo é avaliar a associação entre o nível de exposição e a taxa de doença. Em relação ao agrupamento, a análise pode ser por local, por intervalo de tempo ou mista.

Nos estudos de série de tempo as análises são realizadas ao longo do tempo, de forma exploratória ou analítica, em uma ou mais de uma região. Analiticamente, eles avaliam variações na manifestação de um desfecho em função das variações na exposição (Rothman e Morgenstern, 1998). As variações no desfecho e na exposição devem apresentar a mesma temporalidade e esta, por sua vez, deve ser a menor possível. As variações diárias tem sido as mais utilizadas para avaliar doenças respiratórias e cardiovasculares nos estudos de serei de tempo. Há limitações relativas à abordagem ecológica principalmente no que tange ao potencial de viés nas estimativas de efeito. Tal fato acontece porque há a realização de uma inferência causal sobre os fenômenos individuais nos quais se baseiam as observações de grupos populacionais.

O desenvolvimento de metodologias de análise mais adequadas para este tipo de estudo têm aumentado a confiabilidade dos seus resultados e, atualmente, muitas das medidas de efeito agudo da poluição sobre a saúde têm se baseado, majoritariamente, em estudos ecológicos de série de tempo.

Optou-se por este desenho de estudo pela disponibilidade de dados de boa qualidade obtidos em base diária e pela sua exeqüibilidade.

3.2. Informações de Saúde e de Exposição

3.2.1. Dados de Saúde

As informações sobre os pacientes pediátricos portadores de anemia falciforme utilizados neste estudo e as suas passagens no pronto socorro foram obtidas junto ao Serviço de Análise Médica e Estatística (SAME) do Instituto da Criança "Prof. Pedro de Alcântara" do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (ICr-HCFMUSP).

O Instituto da Criança é um serviço de referência terciária que presta atendimento ao Sistema Único de Saúde na cidade de São Paulo, e que atende, na sua maioria, pacientes da cidade de São Paulo e entorno. O atendimento do Instituto da Criança privilegia as patologias mais complexas que necessitam de cuidados especializados em todos os níveis. O Pronto Socorro é o local de atendimento de urgência e emergência, sendo que a grande maioria das internações do Instituto da Criança é aí originada. Os pacientes matriculados no ICr são orientados a procurar o Pronto Socorro em caso de intercorrências.

A faixa etária atendida é ampla e varia para as crianças matriculadas no ambulatório de especialidades do hospital entre 0 até 19 anos incompletos, sendo esta a idade abordada neste estudo. A origem dos pacientes é variada, e envolve predominantemente, todas as regiões da cidade de São Paulo.

Neste estudo, os atendimentos de pacientes pediátricos portadores de anemia falciforme no Serviço de Consultas de Urgência de Triagem (SCUT), que é o Pronto Socorro do Instituto da Criança do HC FMUSP, foram analisados entre 1 de setembro de 1999 e 31 de dezembro de 2004. A premissa básica para ser elegível para este estudo era o paciente apresentar o CID D57. Os pacientes matriculados no Serviço de Hematologia do Instituto da Criança são orientados a passar em todas as suas intercorrências neste local.

As informações obtidas para cada paciente foram: data do atendimento de urgência no Pronto Socorro, registro no HC, data de nascimento, número do atendimento, data de saída, descrição do diagnóstico, descrição do CID, presença ou ausência de dor, presença ou ausência de infecção, presença ou ausência de infecção de vias aéreas, presença ou ausência de internação respiratória e tempo de internação quando fosse o caso. Cada paciente teve todas as suas passagens pelo pronto socorro e internações registradas assim como o diagnóstico correspondente para cada passagem.

3.2.2. Dados de Poluentes do Ar e de Meteorologia

As concentrações diárias de material particulado inalável (PM_{10}), dióxido de enxofre (SO_2), dióxido de nitrogênio (NO_2), ozônio (O_3) e monóxido de carbono (CO) foram fornecidos pela Companhia de Tecnologia de Saneamento Ambiental do Estado de São Paulo (CETESB).

A CETESB possui uma rede automática composta por 29 estações medidoras espalhadas pela cidade de São Paulo, Grande São Paulo, Cubatão, Campinas, São Jose dos Campos, Sorocaba e Paulínia e de duas estações móveis que são deslocadas em função da necessidade de monitoramento em locais onde não existem estações fixas ou para complementar estudo da rede. Essa rede ligada a uma central de computadores por via telefônica, registra ininterruptamente as concentrações dos poluentes na atmosfera, processando-os a partir de então.

Na cidade de São Paulo, existem 13 estações automáticas e fixas que realizam o monitoramento diário dos poluentes do ar: Parque D. Pedro, Parque Ibirapuera, Congonhas, Lapa, Pinheiros e Cerqueira César, Cambuci, Centro, Santana, Mooca, Nossa Senhora do Ó, Santo Amaro e São Miguel Paulista. Todas elas medem PM_{10} , cinco medem SO_2 , seis medem NO_2 , oito medem CO e oito medem O_3 . (CETESB, 2006)

A CETESB fornece a medida horária dos poluentes considerando o período compreendido entre 1 hora e 24 horas. Os valores diários dos poluentes foram calculados utilizando-se apenas as medidas consideradas validadas pela empresa da seguinte forma:

- PM_{10} : concentração média de 24 horas ($\mu g/m^3$);
- SO_2 : concentração média de 24 horas ($\mu g/m^3$);
- NO_2 : maior valor horário ($\mu g/m^3$) ;
- O_3 : maior valor horário ($\mu g/m^3$);
- CO: maior média móvel de 8 horas (ppm).

Apesar de as concentrações de poluentes serem diferentes ao longo da cidade, suas variações positivas ou negativas estão altamente correlacionadas (Braga, 1998). Isso permite a utilização da média de todas as estações da cidade como indicativo da exposição ecológica dos habitantes da cidade de São Paulo.

O Instituto de Astronomia, Geofísica e Ciências Atmosféricas da Universidade de São Paulo (IAG-USP) forneceu dados diários de temperaturas mínima e média, e de umidade relativa média do ar medidos na estação localizada dentro do Parque do Estado, na zona sul da cidade.

3.3. Análise Estatística

3.3.1. Desenho de Case-crossover

Os estudos ecológicos que avaliam séries de tempo têm sido analisados através de modelos aditivos ou lineares generalizados de regressão de Poisson (Braga et al., 2001; Lin et al., 2003; Cançado et al., 2006). Entretanto, tem sido questionado que, nesses estudos, a determinação dos efeitos agudos da poluição do ar sobre a saúde enfrenta dificuldades para o controle de fatores que podem interferir nessas estimativas. Entre eles estão os erros de mensuração de exposição, as discrepâncias entre as medidas de exposição ambientais e pessoais e os fatores de confusão dependentes (sazonalidade) e independentes do tempo.

Este problema é relevante na medida em que os efeitos da exposição são usualmente muito pequenos enquanto que os efeitos dos fatores de confusão tempo-dependente podem ser muitas vezes maiores (Dominici et al 2004).

O desenho de *case-crossover* foi desenvolvido como uma variação do desenho caso-controle para estudar os efeitos de exposições transitórias em eventos agudos (Maclure, 1991) e, portanto, se tornou uma opção de abordagem para estudos dos efeitos da variação diária da exposição aos poluentes do ar sobre a morbidade e a mortalidade (Dominici et cols, 2003). Diversos desfechos de saúde têm sido avaliados incluindo-se, preferencialmente, as doenças respiratórias, em crianças e idosos, e as cardiovasculares, em adultos e idosos.

Neste desenho de estudo, cada caso tem a sua exposição em um determinado período do tempo imediatamente antes da manifestação do desfecho de interesse (tempo indicador) comparada com exposições em diferentes momentos do tempo (controle ou tempo de referência).

Como as características individuais dos participantes que não apresentam variação ao longo do tempo não apresentarão efeito de confusão das estimativas, como também é observado nas regressões de série de tempo, a escolha dos períodos de controle (ou tempos de referência) deve ser baseada em características que apresentem variação sazonal. Além disso, se os dias definidos como controle estão próximos ao dia do evento, outras características que possam apresenta pequenas variações também serão controladas pelo pareamento.

Autores têm demonstrado que a escolha de controles próximos ao dia do evento pode, ainda, facilitar o controle para fatores de confusão em relação à exposição fortemente influenciada pela sazonalidade (Bateson and Schwartz, 1999, 2001). Essa característica tem levado os pesquisadores a, mais recentemente, preferir esta abordagem em relação aos modelos de regressão de Poisson. Além disso, foi demonstrado que a estratificação temporal dos controles, como, por exemplo, escolher dias do mesmo mês e do mesmo ano que os casos evita vieses de seleção e resulta em uma correta probabilidade logística condicional (Levy et al., 2001). Esta abordagem produz estimativas de efeito não enviesadas mesmo em situações onde a sazonalidade seja marcante tanto na exposição quanto no efeito analisado (Schwartz et al., 2003). Além da estratificação temporal dos controles, sua escolha pode ser feita de modo simétrico bidirecional, nos quais as referências são fixadas em uma estrutura de defasagem fixa antes e depois do tempo índice, e através de desenho restrito unidirecional nos quais as referências estão em estruturas de defasagens fixas antes do dia índice.

A possibilidade de controle de fatores de confusão através do desenho do estudo colocam a abordagem de *case-crossover* em contraste absoluto às outras abordagens utilizadas para estimar os efeitos agudos da poluição, como os estudos de série de tempo nos quais os fatores de confusão tempo dependentes são controlados pelo modelo de regressão. Com a análise de regressão logística condicional, os fatores de confusão de todas as variáveis associadas são controladas pelo estudo. Permite-se,

ainda, a inclusão de outros fatores de confusão no modelo de regressão quando necessária a adição de mais controles.

O modelo estatístico que é primeiramente postulado para o desenho de um estudo de case-crossover é um modelo de tempo precipitante.³ Este modelo assume que o tempo pode ser dividido em períodos expostos e não expostos. Vai estipular que o objeto do estudo está em alto risco para um determinado período de tempo fixo após um período de exposição e que desde então retorna ao risco de base até o próximo período de exposição. No entanto, o modelo de risco proporcional para uma doença rara, que utiliza uma constante padrão de risco para cada indivíduo é mais apropriada para as exposições à poluição do ar não binária. Esse padrão nos estudos de case-crossover foi primeiramente proposto por Navidi (1998), por Marshall e Jackson, (1993). Janes et al. (2005) chamam este modelo de exposição por variação de tempo.

Esse modelo de exposição por variação de tempo assume que há somente um evento para cada caso o qual é legitimado como um evento raro, e especifica o risco em função do tempo e da exposição. Se as exposições com as estruturas de defasagem passadas são incluídas, este modelo permite que o risco dependa da exposição histórica. Sob modelo de exposição por variação de tempo, o risco λ de uma pessoa i no tempo t nas covariâncias tempo-dependente x_{it} é dado por:

$$\lambda_i(t; x_{it}) = \lambda_i e^{x_{it}\beta} \quad (1)$$

Após um curto período de tempo, a suposição de um risco padrão constante é frequentemente razoável. Essa proposição é o equivalente a

assumir um alisamento dos efeitos periódicos em uma análise por série de tempo.²² O parâmetro e^{β} representa a mudança no risco de um evento associado com um aumento de exposição a curto prazo.

A regressão condicional logística é tipicamente utilizada para estimar β em modelo de exposição tempo variável. Este método foi usado para adaptar os estudos por case-crossover nos quais a predisposição da regressão condicional logística é a mesma dos dados. Isso faz sentido porque a idéia é controlar os fatores de confusão fazendo-se comparações com as janelas correspondentes e, portanto, condicionando-se na janela de referencia durante a análise.

3.3.2. Análise dos Dados

Os efeitos das variações nos poluentes do ar (PM_{10} , SO_2 , NO_2 , CO e O_3) sobre os atendimentos de emergência por anemia falciforme foram estimados através de modelos de regressão logística condicional específicos para cada um dos poluentes adotados neste estudo de desenho de case-crossover onde a escolha dos dias de exposição foi baseada na estratificação por tempo. Desse modo, as exposições nos dias considerados casos foram comparadas com as exposições nos dias do mesmo mês com os mesmos valores de temperatura que os observados no dia do caso, controlando-se para dias da semana. A sazonalidade foi controlada por pareamento.

Também foram testados modelos onde as exposições nos dias considerados como casos foram comparadas com exposições nos mesmos dias da semana ou a cada três dias.

As estimativas foram feitas para todos os atendimentos de pronto-socorro de pacientes com diagnósticos de anemia falciforme e estratificada para dor e infecções respiratórias, as duas principais causas de atendimentos de emergência para esses pacientes.

Para determinar a estrutura de defasagem entre a exposição e o desfecho foram testadas as associações considerando as exposições do dia do evento e dos três dias anteriores em modelos específicos para cada dia e modelos específicos utilizando médias móveis de dois até quatro dias antes do desfecho.

Os resultados estão apresentados em termos de aumento percentual e respectivos intervalos de confiança nos atendimentos para variações de um interquartil (a diferença entre os valores do terceiro e do primeiro quartis) nas concentrações dos poluentes e foram obtidos através das seguintes fórmulas:

$$A\%[Y] = ((e^{(b * VIQPol)}) - 1) * 100 \quad (2)$$

$$IC\ 95\% (A\%[Y]) = ((e^{((b * VIQPol) \pm (1,96 * EP * VIQ))}) - 1) * 100 \quad (3)$$

onde **A%[Y]** é o aumento percentual nos desfecho **Y** (total de atendimentos por anemia falciforme ou atendimentos específicos dos casos com dor ou infecção respiratória), $e^{(b * VIQPol)}$ é o risco relativo devido à variação interquartil do poluente específico, **IC 95%** é o intervalo de confiança de 95%, e **EP** é o erro padrão de *b*.

4. RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1 Análise Descritiva

O estudo foi realizado de 1 de setembro de 1999 a 31 de dezembro de 2004, com a inserção de 338 pacientes portadores de anemia falciforme. Nesse período ocorreram 3180 atendimentos de pacientes com anemia falciforme no departamento de emergência do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (ICr – HCFMUSP). A tabela 1 mostra a análise descritiva dos atendimentos de pacientes com anemia falciforme. Destes atendimentos, aproximadamente metade foram decorrentes de dor que é a principal manifestação da crise vaso oclusiva. Aproximadamente um terço dos atendimentos ocorreram por causas infecciosas sendo que por volta de um quinto destes foram decorrentes de infecções respiratórias. Um mesmo paciente pode apresentar várias passagens, sendo que cada procura de assistência no Pronto Socorro foi considerado um atendimento no computo geral.

Os pacientes apresentaram de 1 até 77 atendimentos sendo que aproximadamente um terço destes tiveram apenas de 1 a 2 passagens.

Dos 3180 atendimentos realizados, 1183 foram exclusivamente por dor, 276 atendimentos por dor e infecção respiratória, 57 atendimentos por

dor e infecções de outra natureza, 501 atendimentos por infecção respiratória exclusiva e 1163 atendimentos por outras causas. (Figura 7)

Tabela 2 - Análise descritiva dos atendimentos de pacientes com anemia falciforme no Pronto Socorro do ICr – HCFMUSP

	N	%
Total atendimento anemia falciforme	3180	100,0
Infecção		
sim	966	30,4
não	2214	69,6
Infecção respiratória		
sim	777	24,4
não	195	6,1
outra queixa	2207	69,4
Dor		
sim	1516	47,7
não	1663	52,3

Figura 7: Distribuição percentual dos atendimentos por patologias durante o período do estudo.

A dor associada ou não a infecção é responsável por 47% dos atendimentos.

Já a infecção respiratória esteve presente em 25% dos atendimentos sendo este acometimento de forma isolada ou acompanhada de dor. Esse dado tem sua importância, pois, a relação entre a poluição atmosférica e doença respiratória é clássica.

Na figura 8, pode-se observar o comportamento do número diário de atendimentos de urgência de pacientes falciformes decorrentes de todas as patologias durante o período do estudo. Pode notar-se a variação com a sazonalidade, e observar a variação mensal e diária respectivamente durante o período do estudo (Figura 8).

Figura 8: Variação da sazonalidade diária e mensal no período do estudo.

Há uma diferença entre os dados apresentados entre duas fases do estudo. Esse fato se deve provavelmente à diferença entre o número de crises apresentadas pelos pacientes que completaram 18 anos no período do estudo. Estes pacientes foram transferidos para atendimento no ambulatório de hematologia dos adultos, sendo que os demais permaneceram em acompanhamento no ambulatório do Instituto da Criança por não terem atingido a idade limite para atendimento. Esses pacientes, 67 tiveram uma média de passagem de 12,07 em 824 atendimentos com uma mediana de 6.

Já a média dos atendimentos totais foi de 9,40 com uma mediana de 5. Os 271 pacientes restantes, com idade inferior a 18 anos tiveram uma média 8,72 passagens com uma mediana de 4.

A figura 9 mostra o número de atendimentos relacionado à idade no período do estudo e a figura 10 mostra o número de pacientes em cada faixa etária no período do estudo.

Figura 9: Atendimentos relacionados à idade. **Figura 10: Número de pacientes por idade**

A distribuição dos atendimentos por dor (Figura 11) e por infecção respiratória (Figura 12) seguem de uma forma geral o mesmo padrão de sazonalidade apresentado no atendimento global do paciente falciforme.

Figura 11 - Distribuição dos atendimentos diários ao longo do período do estudo nos pacientes com dor

Figura 12: Distribuição dos atendimentos diários ao longo do período do estudo nos pacientes com infecção respiratória

A figura 13 apresenta a distribuição dos atendimentos dos pacientes falciformes por dia da semana. A média de atendimentos por dia da semana no período do estudo foi de 454,28.

Observa-se que apesar do Pronto Socorro do ICr funcionar por 24 horas nos 7 dias da semana, o maior número de atendimentos aconteceram durante os dias úteis principalmente segunda e terça feira com 563 e 585 atendimentos respectivamente.

Figura 13 - Número de atendimentos dos pacientes falciformes por dias da semana no período do estudo

A Tabela 3 apresenta uma análise descritiva das variáveis utilizadas no estudo quanto a: atendimentos totais por anemia falciforme, atendimentos por dor, atendimentos por infecção respiratória, concentrações de poluentes e condições climáticas avaliando-se a média, valor mínimo e máximo, desvio – padrão e variação interquartile.

Tabela 3 - Análise descritiva das variáveis utilizadas no estudo.

Variáveis	Média Diária	SD*	Mínimo	IQR [†]	Máximo
Anemia falciforme					
Total	1.63	1.68	0	-	9
dor	0.78	1.01	0	-	7
Respiratório	0.40	0.74	0	-	8
Poluente					
PM10 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	47.23	21.58	9.62	25.90	168.98
O3 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	90.73	43.65	13.42	57.23	282.03
SO2 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	14.76	6.78	2.14	8.08	51.86
CO (ppm)	2.63	1.21	0.54	1.25	12.09
NO2 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	104.59	48.56	22.24	64.77	390.78
Clima					
Temperatura ($^{\circ}\text{C}$)[‡]	15.23	3.40	-0.20	5.00	21.80
Umidade (%)[§]	79.52	8.58	45.54	10.6	97.29

* Desvio padrão da média; [†] variação interquartile ; [‡] temperatura mínima; [§] umidade relativa

Os atendimentos de todos os pacientes com anemia falciforme e principalmente as visitas decorrentes de causas específicas como dor e infecção respiratória mostram-se raros, com dias sem atendimento e com dias com até 7 atendimentos por dor e 8 atendimentos por quadro respiratório.

Durante o período de estudo, a concentração média de PM₁₀ foi de 47,23 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, sendo este valor inferior ao padrão primário de média anual da qualidade do ar de 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ que é adotada pelo Conselho Nacional do Meio

Ambiente (CONAMA) e CETESB. No período do estudo ocorreram duas ultrapassagens do padrão máximo diário de $150 \mu\text{g}/\text{m}^3$.

A Figura 14 mostra os níveis diários de PM_{10} durante o período do estudo. Pode-se observar que a série apresenta variações conforme a sazonalidade com ocorrência de aumento nos meses frios que é um período que apresenta a característica de favorecer a menor dispersão do poluente.

Figura 14: Distribuição sazonal do PM_{10} , durante o período do estudo.

O SO_2 foi o poluente que não ultrapassou o padrão de qualidade do ar adotados pela CETESB para a média anual ($80 \mu\text{g}/\text{m}^3$) assim como para o padrão primário de qualidade do ar para as 24 horas ($365 \mu\text{g}/\text{m}^3$). A

concentração média desse poluente, durante o período do estudo, foi de $14,76 \mu\text{g}/\text{m}^3$.

A figura 15 mostra série temporal dos níveis diários de SO_2 durante o período do estudo. Pelo comportamento da distribuição diaria, observa-se a tendência de aumento das concentrações de SO_2 nos meses frios.

Figura 15: Distribuição sazonal do SO_2 , durante o período do estudo.

A média aritmética anual de NO_2 ($100 \mu\text{g}/\text{m}^3$) foi ultrapassada em dois dias e o mesmo ocorreu para o valor máximo em 1 hora ($320 \mu\text{g}/\text{m}^3$). A figura 16 mostra série temporal dos níveis diários e mensais do NO_2 .

Figura 16: Distribuição sazonal do NO₂, durante o período do estudo.

O padrão primário da qualidade do ar de 8 horas para o CO (9 ppm) foi ultrapassado em 5 dias, sendo a média durante o período do estudo de 2,63 ppm. A figura 17 mostra a variação do CO no período do estudo.

Figura 17: Distribuição sazonal do CO durante o período do estudo

No que tange ao Ozônio, os valores máximos em 1 hora de Ozônio ($160 \mu\text{g}/\text{m}^3$) foram ultrapassados em 194 dias. Observa-se que nos meses mais quentes ocorre um aumento na concentração do Ozônio, o que pode ser explicado pela maior incidência de raios ultravioleta que são importantes catalisadores da formação deste poluente. A figura 18 mostra a variação do Ozônio no período do estudo.

Figura 18: Distribuição sazonal do Ozônio durante o período do estudo

A variação da temperatura durante o período do estudo é mostrada na figura 19 e a variação da umidade é mostrada na figura 20.

Figura 19: Variação da temperatura durante o período do estudo

Figura 20: Variação da umidade durante o período do estudo

4.2 Correlação de Pearson

Com a finalidade de se obter uma avaliação inicial de como as variáveis do modelo estão relacionadas, os coeficientes da correlação de Pearson foram calculados para as diversas variáveis utilizadas na avaliação dos atendimentos dos pacientes falciformes. Os coeficientes de correlação de Pearson (tabela 3) mostram uma alta correlação entre os poluentes primários e principalmente entre o PM_{10} e SO_2 . Inesperadamente, para o período analisado, o ozônio apresenta uma correlação positiva e estatisticamente significativa com o NO_2 que é um dos precursores principais. A umidade apresenta uma correlação negativa e não pequena com as partículas e poluentes gasosos enquanto a temperatura mínima apresenta uma correlação negativa com todos os poluentes exceto o ozônio.

Tabela 4 - Coeficientes da Correlação de Pearson entre a poluição do ar e variáveis climáticas.

	PM ₁₀	CO	NO ₂	SO ₂	O ₃	Temp.*	Um.†
PM ₁₀	1,00						
CO	,698*	1,00					
NO ₂	,640*	,594*	1,00				
SO ₂	,755*	,551*	,566	1,00			
O ₃	,401	,075*	,430*	,238*	1,00		
Temp.	-,200*	-,141 *	-,089*	-,276*	,156 *	1,00	
Um.	-,535*	-,325 *	-,340*	-,448*	-,393*	,069*	1,00

* Temperatura mínima ; † Umidade relativa * p < 0,01

4.3 Case- crossover

Em relação ao *case-crossover*, são utilizados coeficientes de regressão para a temperatura, dias da semana e terceiro da através de pareamento dos dados, utilizando-se ai a estrutura de defasagem (lag) de 1, 2 e 3 dias além das médias móveis (mm) de 2 , 3 e 4 dias.

Os resultados abaixo mostram as relações entre os diversos poluentes com o aumento de porcentagem relacionado ao intervalo de confiança de 95%

Esses dados foram obtidos através de pareamento dos diversos poluentes com a temperatura, dia da semana e três dias.

As diversas figuras e tabelas a seguir mostram a estrutura de defasagem e média móvel de 2, 3 e 4 dias dos diversos poluentes quanto aos atendimentos totais, atendimento por dor e infecção respiratória com pareamento para temperatura, dia da semana e 3 dias.

A Tabela 5 apresenta os coeficientes de regressão e respectivos erros padrão estimados para PM_{10} calculados nos três modelos de pareamento para atendimentos totais dos pacientes falciformes. A Figura 21 mostra as estimativas de aumento percentual nos atendimentos totais por anemia falciforme, e respectivos intervalos de confiança de 95%, estimados em modelos pareados por temperatura.

Tabela 5 - Coeficientes de regressão e erros padrão para PM_{10} (dia, defasagens e médias móveis) estimados em modelos com pareamento pela temperatura, dia da semana e a cada três dias, onde a variável dependente foi atendimento total por anemia falciforme.

	Temperatura	Dia da Semana	Cada 3 Dias
Poluente	CR (EP)	CR (EP)	CR (EP)
PM_{10}	0,0043 (0,0011)	0,0045(0,0011)	0,0036(0,0010)
$PM_{10} \text{ lag1}$	0,0042 (0,0011)	0,0042(0,0011)	0,0040(0,0011)
$PM_{10} \text{ lag2}$	0,0046 (0,0011)	0,0032(0,0011)	0,0041(0,0010)
$PM_{10} \text{ lag3}$	0,0025 (0,0011)	0,0019(0,0011)	0,0016(0,0011)
$PM_{10} \text{ mm2-d}$	0,0054 (0,0013)	0,0053(0,0012)	0,0047(0,0012)
$PM_{10} \text{ mm3-d}$	0,0068 (0,0014)	0,0058(0,0014)	0,0059(0,0013)
$PM_{10} \text{ mm4-d}$	0,0073 (0,0015)	0,0058(0,00146)	0,0059(0,0013)

Nos resultados observados, o PM_{10} , apresentou efeitos estatisticamente significativos em todos os modelos. O desenho dos efeitos do PM_{10} mostra que este é agudo, começa no mesmo dia do aumento do poluente e permanece com efeito por 3 dias.

Figura 21: Estimativas de aumento percentual nos atendimentos totais por anemia falciforme, e respectivos intervalos de confiança de 95%, estimados em modelos pareados por temperatura.

Já a avaliação com as médias móveis para o PM_{10} mostrou que o efeito deste poluente também acontece de uma forma acumulada, sendo que os efeitos apresentados são maiores do que aqueles estimados apenas com as estruturas de defasagem.

A Tabela 6 apresenta os coeficientes de regressão e respectivos erros padrão estimados para PM_{10} calculados nos três modelos de pareamento para atendimento de pacientes com dor.. A figura 22 mostra

as estimativas de aumento percentual nos atendimentos por dor em pacientes com anemia falciforme, e respectivos intervalos de confiança de 95%, estimados em modelos pareados por temperatura.

Tabela 6 - Coeficientes de regressão e erros padrão para PM_{10} (dia, defasagens e médias móveis) estimados em modelos com pareamento pela temperatura, dia da semana e a cada três dias, onde a variável dependente foi atendimento por dor

	Temperatura	Dia da Semana	Cada 3 Dias
Poluente	CR (EP)	CR (EP)	CR (EP)
PM_{10}	0,0061(0,0016)	0,0045(0,0016)	0,0045(0,0015)
$PM_{10} \text{ lag1}$	0,0052(0,0017)	0,0049(0,0017)	0,0048(0,0016)
$PM_{10} \text{ lag2}$	0,0043(0,0016)	0,0041(0,0017)	0,0035(0,0016)
$PM_{10} \text{ lag3}$	0,0022(0,0017)	0,0020(0,0018)	0,0001(0,0015)
$PM_{10} \text{ mm2-d}$	0,0071(0,0019)	0,0057(0,0018)	0,0057(0,0017)
$PM_{10} \text{ mm3-d}$	0,0080(0,0020)	0,0064(0,0020)	0,0063(0,0019)
$PM_{10} \text{ mm4-d}$	0,0081(0,0022)	0,0065(0,0022)	0,0059(0,0021)

No que tange a dor, a estrutura de defasagem relacionada ao efeito do PM_{10} foi mais curta do que a observada para os atendimentos totais (Tabela 6). Entretanto, os efeitos acumulados, principalmente para três ou quatro dias, foram aparentemente maiores do que os observados para os atendimentos totais (Figura 22).

Figura 22: Estimativas de aumento percentual nos atendimentos por dor em pacientes com anemia falciforme, e respectivos intervalos de confiança de 95%, estimados em modelos pareados por temperatura.

A Tabela 7 apresenta os coeficientes de regressão e respectivos erros padrão estimados para PM10 calculados nos três modelos de pareamento para pacientes com infecção respiratória. A Figura 23 mostra as estimativas de aumento percentual nos atendimentos por infecção respiratória em pacientes falciformes, e os respectivos intervalos de confiança de 95%, estimados em modelos pareados por temperatura.

Tabela 7 - Coeficientes de regressão e erros padrão para PM_{10} (dia, defasagens e médias móveis) estimados em modelos com pareamento pela temperatura, dia da semana e a cada três dias, onde a variável dependente foi atendimento por infecção respiratória.

	Temperatura	Dia da Semana	Cada 3 Dias
Poluente	CR (EP)	CR (EP)	CR (EP)
PM_{10}	0,0021(0,0020)	0,0033(0,0021)	0,0018(0,0020)
$PM_{10} \text{ lag1}$	0,0002(0,0022)	0,0006(0,0022)	0,0006(0,0021)
$PM_{10} \text{ lag2}$	0,0044(0,0021)	0,0022(0,0022)	0,0042(0,00210)
$PM_{10} \text{ lag3}$	0,0035(0,0021)	0,0017(0,0022)	0,0019(0,0020)
$PM_{10} \text{ mm2-d}$	0,0016(0,0024)	0,0025(0,0024)	0,0015(0,0023)
$PM_{10} \text{ mm3-d}$	0,0035(0,0027)	0,0030(0,0026)	0,0033(0,0025)
$PM_{10} \text{ mm4-d}$	0,0049(0,0030)	0,0034(0,0028)	0,0039(0,0030)

O atendimento por infecção respiratória em relação ao PM_{10} mostrou um comportamento diferenciado, com uma menor ação nas estruturas de defasagem e pouco efeito das médias móveis de três dias (Tabela 7).

Quando comparados com os efeitos do poluente nos atendimentos totais ou nos atendimentos por dor do paciente falciforme observa-se que o tamanho do efeito foi menor. Na estimativa com a média móvel de três dias de PM_{10} o efeito foi 43% maior nos pacientes com dor que nos pacientes com doença respiratória (Figura 23).

Figura 23: Estimativas de aumento percentual nos atendimentos por infecção respiratória em pacientes falciformes, e os respectivos intervalos de confiança de 95%, estimados em modelos pareados por temperatura.

A Tabela 8 apresenta os coeficientes de regressão e respectivos erros padrão estimados para o NO_2 calculado nos três modelos de pareamento para atendimentos totais. A Figura 24 mostra as estimativas de aumento percentual nos atendimentos totais em pacientes falciformes e os respectivos intervalos de confiança de 95%, estimados em modelos pareados por temperatura.

Tabela 8 - Coeficientes de regressão e erros padrão para NO₂ (dia, defasagens e médias móveis) estimados em modelos com pareamento pela temperatura, dia da semana e a cada três dias, onde a variável dependente foi atendimento total por anemia falciforme

	Temperatura	Dia da Semana	Cada 3 Dias
Poluente	CR (EP)	CR (EP)	CR (EP)
NO ₂	0,0017(0,0005)	0,0022(0,0006)	0,0017(0,0005)
NO ₂ lag1	0,0014(0,0006)	0,0017(0,0006)	0,0015(0,0005)
NO ₂₀ lag2	0,0014(0,0006)	0,0013(0,0006)	0,0016(0,0005)
NO ₂ lag3	0,0006(0,0005)	0,0005(0,0006)	0,0004(0,0005)
NO ₂ mm2-d	0,0022(0,0007)	0,0027(0,0007)	0,0022(0,0006)
NO ₂ mm3-d	0,0028(0,0008)	0,0029(0,0008)	0,0028(0,0007)
NO ₂ mm4-d	0,0029(0,0008)	0,0029(0,0008)	0,0029(0,0008)

O NO₂ apresenta efeito no atendimento total no dia do aumento do poluente e se mantém por mais dois dias apresentando um comportamento similar ao PM₁₀ (Tabela 8).

Os efeitos acumulados mostraram um aumento nos atendimentos que pode atingir entre 15% e 20% de acréscimo (Figura 24).

Figura 24: Estimativas de aumento percentual nos atendimentos totais em pacientes falciformes e os respectivos intervalos de confiança de 95%, estimados em modelos pareados por temperatura.

A Tabela 9 apresenta os coeficientes de regressão e respectivos erros padrão estimados para o NO₂ calculados nos três modelos de pareamento nos atendimentos por dor. A Figura 25 mostra as estimativas de aumento percentual nos atendimentos por dor em pacientes falciformes e os respectivos intervalos de confiança de 95%, estimados em modelos pareados por temperatura.

Tabela 9 - Coeficientes de regressão e erros padrão para NO₂ (dia, defasagens e médias móveis) estimados em modelos com pareamento pela temperatura, dia da semana e a cada três dias, onde a variável dependente foi atendimento dor por anemia falciforme

	Temperatura	Dia da Semana	Cada 3 Dias
Poluente	CR (EP)	CR (EP)	CR (EP)
NO ₂	0,0023(0,0008),	0,0019(0,0008)	0,0021(0,0008)
NO ₂ lag1	0,0022(0,0008)	0,0023(0,0008)	0,0020(0,0007)
NO ₂₀ lag2	0,0017(0,0008)	0,0017(0,0009)	0,0017(0,0007)
NO ₂ lag3	0,0010(0,0008)	0,0011(0,0009)	0,0008(0,0008)
NO ₂ mm2-d	0,0033(0,0010)	0,0029(0,0010)	0,0028(0,0009)
NO ₂ mm3-d	0,0039(0,0011)	0,0034(0,0011)	0,0034(0,0010)
NO ₂ mm4-d	0,0042(0,0012)	0,0037(0,0012)	0,0036(0,0011)

Nos resultados observados, o NO₂ apresenta efeito significativo com efeito agudo no dia do aumento do poluente e até dois dias após (Tabela 9).

Na avaliação da média móvel de três dias o NO₂ apresenta uma atuação de forma acumulada com o comportamento de efeito maior do que aqueles realizados apenas com estruturas de defasagem. As estimativas de efeito acumulado apresentaram padrão temporal e magnitudes semelhantes aos observados para total e para dor com PM₁₀.

Figura 25: Estimativas de aumento percentual nos atendimentos por dor em pacientes falciformes e os respectivos intervalos de confiança de 95%, estimados em modelos pareados por temperatura

A Tabela 10 apresenta os coeficientes de regressão e respectivos erros padrão estimados para o NO_2 calculados nos três modelos de pareamento. A Figura 26 mostra as estimativas de aumento percentual nos atendimentos por infecção respiratória em pacientes falciformes, e os respectivos intervalos de confiança de 95%, estimados em modelos pareados por temperatura

Tabela 10 - Coeficientes de regressão e erros padrão para NO₂ (dia, defasagens e médias móveis) estimados em modelos com pareamento pela temperatura, dia da semana e a cada três dias, onde a variável dependente foi atendimento infecção respiratória por anemia falciforme

	Temperatura	Dia da Semana	Cada 3 Dias
Poluente	CR (EP)	CR (EP)	CR (EP)
NO ₂	0,0006(0,0010)	0,0016(0,0012)	0,0007 (0,0010)
NO ₂ lag1	-0,0010(0,0011)	-0,0008(0,0012)	-0,0002(0,0011)
NO ₂₀ lag2	0,0009(0,0011)	0,0002(0,0012)	0,0014(0,0011)
NO ₂ lag3	0,0002(0,0011)	-0,0006(0,0012)	-0,0004(0,0010)
NO ₂ mm2-d	-0,0003(0,0013)	0,0006(0,0013)	0,0004(0,0012)
NO ₂ mm3-d	0,0003(0,0015)	0,0006(0,0015)	0,0012(0,0014)
NO ₂ mm4-d	0,0005(0,0017)	0,0003(0,0016)	0,0008(0,0016)

Não houve efeito estatisticamente significativo do NO₂ sobre os atendimentos de pacientes falciformes com doenças respiratórias.

Figura 26: Estimativas de aumento percentual nos atendimentos por infecção respiratória em pacientes falciformes, e os respectivos intervalos de confiança de 95%, estimados em modelos pareados por temperatura.

A Tabela 11 apresenta os coeficientes de regressão e respectivos erros padrão estimados para o SO_2 calculados nos três modelos de pareamento **para atendimentos totais**. A Figura 27 mostra as estimativas de aumento percentual nos atendimentos por total em pacientes falciformes e os respectivos intervalos de confiança de 95%, estimados em modelos pareados por temperatura

Tabela 11 - Coeficientes de regressão e erros padrão para SO₂ (dia, defasagens e médias móveis) estimados em modelos com pareamento pela temperatura, dia da semana e a cada três dias, onde a variável dependente foi atendimento total por anemia falciforme

	Temperatura	Dia da Semana	Cada 3 Dias
Poluente	CR (EP)	CR (EP)	CR (EP)
SO ₂	0,0101(0,0035)	0,011557(0,0034)	0,0100(0,0032)
SO ₂ lag1	0,0111(0,0035)	0,010638(0,0036)	0,0104(0,0033)
SO ₂ lag2	0,0083(0,0034)	0,005449(0,0036)	0,0075(0,0033)
SO ₂ lag3	0,0041(0,0035)	0,001739(0,0036)	0,0024(0,0033)
SO ₂ mm2-d	0,0144(0,0040)	0,014204(0,0040)	0,0132(0,0037)
SO ₂ mm3-d	0,0168(0,0045)	0,014771(0,0045)	0,0153(0,0042)
SO ₂ mm4-d	0,0178(0,0050)	0,014313(0,0049)	0,0155(0,0047)

Nos resultados observados, o SO₂ apresenta efeito agudo no dia do aumento do poluente e até dois dias após. O comportamento do efeito se assemelha aos efeitos do PM₁₀ e do NO₂.

Em relação aos efeitos acumulados para atendimentos totais o tamanho do efeito foi um pouco menor do que os observados para PM₁₀ e NO₂ (Figura 27).

Figura 27: Estimativas de aumento percentual nos atendimentos totais em pacientes falciformes e os respectivos intervalos de confiança de 95%, estimados em modelos pareados por temperatura

A Tabela 12 apresenta os coeficientes de regressão e respectivos erros padrão estimados para o SO_2 calculados nos três modelos de pareamento para atendimentos por dor. A Figura 28 mostra as estimativas de aumento percentual nos atendimentos por dor em pacientes falciformes, e os respectivos intervalos de confiança de 95%, estimados em modelos pareados por temperatura

Tabela 12 - Coeficientes de regressão e erros padrão para SO₂ (dia, defasagens e médias móveis) estimados em modelos com pareamento pela temperatura, dia da semana e a cada três dias, onde a variável dependente foi atendimento dor por anemia falciforme.

	Temperatura	Dia da Semana	Cada 3 Dias
Poluente	CR (EP)	CR (EP)	CR (EP)
SO ₂	0,0107(0,0053)	0,0074(0,0051)	0,0096(0,0049)
SO ₂ lag1	0,0135(0,0053)	0,0101(0,0053)	0,0129(0,0050)
SO ₂ lag2	0,0128(0,0052)	0,0097(0,0054)	0,0092(0,0050)
SO ₂ lag3	0,0031(0,0053)	0,0008(0,0056)	-0,0004(0,0050)
SO ₂ mm2-d	0,0165(0,0061)	0,0111(0,0059)	0,0145(0,0056)
SO ₂ mm3-d	0,0211(0,0068)	0,0142(0,0066)	0,0171(0,0063)
SO ₂ mm4-d	0,0211(0,0076)	0,0135(0,0073)	0,0157(0,0070)

Nos resultados observados, o SO₂ apresenta efeito agudo, estatisticamente significativo que se prolonga até dois dias após a exposição, porém, neste caso, o efeito é maior no segundo dia do que no lag 0 (Tabela 11).

Na avaliação de efeito acumulado, o aumento percentual nos atendimentos foi semelhante ao observado para PM₁₀ (Figura 28).

Figura 28: Estimativas de aumento percentual nos atendimentos por dor em pacientes falciformes, e os respectivos intervalos de confiança de 95%, estimados em modelos pareados por temperatura.

A Tabela 13 apresenta os coeficientes de regressão e respectivos erros padrão estimados para o SO₂ calculados nos três modelos de pareamento para atendimentos por doenças respiratórias. A Figura 29 mostra as estimativas de aumento percentual nos atendimentos por infecção respiratória em pacientes falciformes, e os respectivos intervalos de confiança de 95%, estimados em modelos pareados por temperatura

Tabela 13 - Coeficientes de regressão e erros padrão para SO₂ (dia, defasagens e médias móveis) estimados em modelos com pareamento pela temperatura, dia da semana e a cada três dias, onde a variável dependente foi atendimento infecção respiratória por anemia falciforme.

	Temperatura	Dia da Semana	Cada 3 Dias
Poluente	CR (EP)	CR (EP)	CR (EP)
SO ₂	0,0041(0,0071)	0,008475(0,0071)	0,0057(0,0067)
SO ₂ lag1	0,0089(0,0072)	0,009602(0,0073)	0,0085(0,0069)
SO ₂ lag2	0,0026(0,0073)	-0,00052(0,0076)	0,0062(0,0068)
SO ₂ lag3	0,0028(0,0071)	-0,00355(0,0073)	0,0010(0,0068)
SO ₂ mm2-d	0,0087(0,0083)	0,011598(0,0082)	0,0092(0,0078)
SO ₂ mm3-d	0,0089(0,0094)	0,009512(0,0092)	0,0113(0,0088)
SO ₂ mm4-d	0,0100(0,0105)	0,00697(0,0102)	0,0112(0,0099)

Observa-se, claramente, a ausência de efeitos estatisticamente significativos do poluente sobre os atendimentos por doenças respiratórias.

Figura 29: Estimativas de aumento percentual nos atendimentos por infecção respiratória em pacientes falciformes, e os respectivos intervalos de confiança de 95%, estimados em modelos pareados por temperatura.

A Tabela 14 apresenta os coeficientes de regressão e respectivos erros padrão estimados para o O_3 calculados nos três modelos de pareamento para atendimentos totais. A Figura 30 mostra as estimativas de aumento percentual nos atendimentos totais em pacientes falciformes, e os respectivos intervalos de confiança de 95%, estimados em modelos pareados por temperatura.

Tabela 14 - Coeficientes de regressão e erros padrão para O₃ (dia, defasagens e médias móveis) estimados em modelos com pareamento pela temperatura, dia da semana e a cada três dias, onde a variável dependente foi atendimento total por anemia falciforme.

	Temperatura	Dia da Semana	Cada 3 Dias
Poluente	CR (EP)	CR (EP)	CR (EP)
O ₃	0,0003(0,0005)	0,0005(0,0005)	0,0005(0,0005)
O ₃ lag1	0,0007(0,0005)	0,0005(0,0005)	0,0005(0,0005)
O ₃ lag2	0,0014(0,0005)	0,0012(0,0005)	0,0012(0,0005)
O ₃ lag3	0,0004(0,0005)	0,0002(0,0005)	0,0002(0,0005)
O ₃ mm2-d	0,0008(0,0007)	0,0007(0,0006)	0,0007(0,0006)
O ₃ mm3-d	0,0016(0,0007)	0,0013(0,0007)	0,0013(0,0007)
O ₃ mm4-d	0,0017(0,0008)	0,0013(0,0008)	0,0013(0,0008)

O O₃ apresenta um comportamento diferenciado, com um efeito mais retardado e mais curto somente no lag 3 (Tabela 14). Conseqüentemente, os efeitos acumulados também apresentam menor magnitude (Figura 30).

Figura 30: Estimativas de aumento percentual nos atendimentos totais em pacientes falciformes , e os respectivos intervalos de confiança de 95%, estimados em modelos pareados por temperatura.

A Tabela 15 apresenta os coeficientes de regressão e respectivos erros padrão estimados para o O_3 calculados nos três modelos de pareamento para atendimentos por dor. A Figura 31 mostra as estimativas de aumento percentual nos atendimentos por dor em pacientes falciformes, e os respectivos intervalos de confiança de 95%, estimados em modelos pareados por temperatura

Tabela 15 - Coeficientes de regressão e erros padrão para O₃ (dia, defasagens e médias móveis) estimados em modelos com pareamento pela temperatura, dia da semana e a cada três dias, onde a variável dependente foi atendimento dor por anemia falciforme.

	Temperatura	Dia da Semana	Cada 3 Dias
Poluente	CR (EP)	CR (EP)	CR (EP)
O ₃	0,0009(0,0007)	0,0004(0,0008)	0,0005(0,0007)
O ₃ lag1	0,0004(0,0007)	0,0007(0,0008)	0,0005(0,0007)
O ₃ lag2	0,0015(0,0007)	0,0015(0,0007)	0,0014(0,0007)
O ₃ lag3	0,0010(0,0007)	0,0009(0,0007)	0,0008(0,0007)
O ₃ mm2-d	0,0010(0,0009)	0,0007(0,0009)	0,0007(,00081)
O ₃ mm3-d	0,0018(0,0010)	0,0015(0,0010)	0,0014(0,0009)
O ₃ mm4-d	0,0022(0,0011)	0,0018(0,0011)	0,0017(0,0010)

O mesmo padrão observado para o atendimento total do O₃ se repete quando o item avaliado é a dor, com efeito, apenas no lag 3 (Tabela 15). Os efeitos cumulativos foram maiores para dor do que para o total de atendimentos (Figura 31).

Figura 31: Estimativas de aumento percentual nos atendimentos por dor em pacientes falciformes, e os respectivos intervalos de confiança de 95%, estimados em modelos pareados por temperatura.

A Tabela 16 apresenta os coeficientes de regressão e respectivos erros padrão estimados para o O_3 calculados nos três modelos de pareamento para infecção respiratórias. A Figura 32 mostra as estimativas de aumento percentual nos atendimentos por infecção respiratória em pacientes falciformes e os respectivos intervalos de confiança de 95%, estimados em modelos pareados por temperatura.

Tabela 16 - Coeficientes de regressão e erros padrão para O₃ (dia, defasagens e médias móveis) estimados em modelos com pareamento pela temperatura, dia da semana e a cada três dias, onde a variável dependente foi atendimento infecção respiratória por anemia falciforme.

	Temperatura	Dia da Semana	Cada 3 Dias
Poluente	CR (EP)	CR (EP)	CR (EP)
O ₃	-0,0012(0,0011)	-0,0005(0,0011)	-0,0018(0,0010)
O ₃ lag1	-0,0013(0,0011)	-0,0015(0,0011)	-0,00125),(0,010)
O ₃ lag2	0,0008(0,0010)	0,0011(0,0011)	0,001397))(0,0010)
O ₃ lag3	-0,0002(0,0010)	-0,0008(0,0011)	-1,2398(0,0010)
O ₃ mm2-d	-0,0018(0,0013)	-0,0014(0,0013)	-0,0021(0,0011)
O ₃ mm3-d	-0,0010(0,0014)	-0,0005(0,0015)	-0,001(0,0014)
O ₃ mm4-d	-0,0011(0,0016)	-0,0008(0,0016)	-0,00092(0,0015)

Em relação ao atendimento por infecção respiratória e o O₃ não se observou efeito com a análise das estruturas de defasagem.

Figura 32: Estimativas de aumento percentual nos atendimentos por infecção respiratória em pacientes falciformes e os respectivos intervalos de confiança de 95%, estimados em modelos pareados por temperatura.

A Tabela 17 apresenta os coeficientes de regressão e respectivos erros padrão estimados para o CO calculados nos três modelos de pareamento para os atendimentos totais. A Figura 33 mostra as estimativas de aumento percentual nos atendimentos totais em pacientes falciformes, e os respectivos intervalos de confiança de 95%, estimados em modelos pareados por temperatura.

Tabela 17 - Coeficientes de regressão e erros padrão para CO (dia, defasagens e médias móveis) estimados em modelos com pareamento pela temperatura, dia da semana e a cada três dias, onde a variável dependente foi atendimento total por anemia falciforme.

	Temperatura	Dia da Semana	Cada 3 Dias
Poluente	CR (EP)	CR (EP)	CR (EP)
CO	0,0485(0,0208)	0,0546(0,0210)	0,0446(0,0197)
CO <i>lag1</i>	0,0684(0,0204)	0,0691(0,0214)	0,0569(0,0195)
CO <i>lag2</i>	0,0760(0,0207)	0,0269(0,0214)	0,0610(0,0194)
CO <i>lag3</i>	0,0406(0,02383)	0,0074(0,0214)	0,0168(0,0196)
CO <i>mm2-d</i>	0,0788(0,0234)	0,0810(0,0243)	0,0668(0,0224)
CO <i>mm3-d</i>	0,1126(0,0272)	0,0847(0,0277)	0,0925(0,0255)
CO <i>mm4-d</i>	0,13172(0,0309)	0,0817(0,0307)	0,0971(0,0287)

Nos resultados observados, o CO apresenta efeito agudo significativo no dia do aumento do poluente e o efeito cresce até dois dias após. Decrescendo rapidamente no terceiro dia. Este padrão se diferencia dos demais poluentes (Tabela 17).

Os efeitos cumulativos apresentam magnitude semelhante à observada para os demais poluentes primários.

Figura 33: Estimativas de aumento percentual nos atendimentos totais em pacientes falciformes, e os respectivos intervalos de confiança de 95%, estimados em modelos pareados por temperatura.

A Tabela 18 apresenta os coeficientes de regressão e respectivos erros padrão estimados para o CO calculados nos três modelos de pareamento para atendimentos por dor. A Figura 34 mostra as estimativas de aumento percentual nos atendimentos por dor em pacientes falciformes, e os respectivos intervalos de confiança de 95%, estimados em modelos pareados por temperatura.

Tabela 18 - Coeficientes de regressão e erros padrão para CO (dia, defasagens e médias móveis) estimados em modelos com pareamento pela temperatura, dia da semana e a cada três dias, onde a variável dependente foi atendimento dor por anemia falciforme.

	Temperatura	Dia da Semana	Cada 3 Dias
Poluente	CR (EP)	CR (EP)	CR (EP)
CO	0,0707(0,0316)	0,0363(0,0321)	0,0418(0,0299)
CO <i>lag1</i>	0,0962(0,3074)	0,0921(0,0330)	0,0718(0,0296)
CO <i>lag2</i>	0,1167(0,0312)	0,0909(0,0331)	0,0891(0,0293)
CO <i>lag3</i>	0,0246(0,0318)	0,0006(0,0340)	0,0053(0,0306)
CO <i>mm2-d</i>	0,1120(0,0360)	0,0832(0,0372)	0,0752(0,0341)
CO <i>mm3-d</i>	0,1627(0,0408)	0,1195(0,0421)	0,1152(0,0387)
CO <i>mm4-d</i>	0,1700(0,0464)	0,1128(0,0473)	0,1120(0,0437)

Para atendimentos por dor, o padrão observado é o mesmo apresentado para os atendimentos totais (Tabela 18). Entretanto, os efeitos por dias e cumulativos são maiores (Figura 34).

Figura 34: Estimativas de aumento percentual nos atendimentos por dor em pacientes falciformes, e os respectivos intervalos de confiança de 95%, estimados em modelos pareados por temperatura

A Tabela 19 apresenta os coeficientes de regressão e respectivos erros padrão estimados para o CO calculados nos três modelos de pareamento por infecção respiratória. A Figura 35 mostra as estimativas de aumento percentual nos atendimentos por infecção respiratória em pacientes falciformes, e os respectivos intervalos de confiança de 95%, estimados em modelos pareados por temperatura.

Tabela 19 - Coeficientes de regressão e erros padrão para CO (dia, defasagens e médias móveis) estimados em modelos com pareamento pela temperatura, dia da semana e a cada três dias, onde a variável dependente foi atendimento infecção respiratória por anemia falciforme.

	Temperatura	Dia da Semana	Cada 3 Dias
Poluente	CR (EP)	CR (EP)	CR (EP)
CO	0,0304(0,0396)	0,0499(0,0410)	0,0425(0,0373)
CO <i>lag1</i>	-0,0399(0,0408)	-0,0405(0,0428)	-0,0298(0,0399)
CO <i>lag2</i>	0,0578(0,0392)	-0,0089(0,0406)	0,0483(0,0378)
CO <i>lag3</i>	0,0297(0,0381)	-0,0018(0,0409)	-0,0060(0,0372)
CO <i>mm2-d</i>	-0,0057(0,0461)	0,0077(0,0474)	0,0103(0,0439)
CO <i>mm3-d</i>	0,0287(0,0523)	0,0013(0,0529)	0,0365(0,0450)
CO <i>mm4-d</i>	0,0456(0,0592)	0,0001(0,0585)	0,0310(0,0561)

Também para o CO, não houve afeito sobre os atendimentos por doenças respiratórias.

Figura 35: Estimativas de aumento percentual nos atendimentos por infecção respiratória em pacientes falciformes, e os respectivos intervalos de confiança de 95%, estimados em modelos pareados por temperatura.

É interessante notar que em relação à dor, a análise estratificada dos atendimentos na emergência mostrou que o modelo geral dos efeitos observados para atendimento total foi direcionado pelos efeitos da poluição do ar nas crises vaso oclusivas representadas pelas manifestações dolorosas. Não foram encontrados os efeitos da poluição do ar nos atendimentos por infecção respiratória nesta população.

5. DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

Este estudo apresenta um novo indicador dos efeitos da poluição do ar sobre a saúde. O efeito da poluição do ar no paciente com anemia falciforme, representado pelos atendimentos diários no Pronto Socorro foi agudo e predominantemente na manifestação dolorosa, que é o sinal cardinal da crise vaso oclusiva.

As visitas ao departamento de emergência dos pacientes com anemia falciforme e principalmente as visitas por causas específicas decorrentes de dor e infecções respiratórias são realmente eventos raros quando comparados a outras causas de visitas ao Pronto Socorro de população previamente hígida.

Optamos por uma abordagem diferente das utilizadas nos estudos de série de tempo normalmente utilizados. O desenho de estudo adotado tem sido utilizado em outros países e além das qualidades inerentes ao mesmo, tem sido utilizado para confirmar os resultados obtidos com os modelos de regressão de Poisson.

Com a escolha desse método de estudo, pudemos explorar as estruturas de defasagem dessa associação: poluição do ar e anemia falciforme. No meio das diversas abordagens metodológicas para estudos por serie de tempo, foram adotas os modelos lineares e todos os procedimentos foram utilizados para garantir o melhor ajuste para os modelos de regressão. Pouco se sabe sobre a relação entre a associação poluição do ar e doença falciforme, sendo esta a razão de uma exploração

extensiva das diferentes formas de controles das variáveis que incluem as estruturas de defasagem, as médias móveis para temperatura e umidade, pareamento para os dias da semana, temperatura e para três dias, além do controle utilizado para os atendimentos na emergência do ICr que incluem os indicadores de feriados e dias da semana.

Ocorreram 3180 eventos de procura de pacientes falciformes ao pronto socorro 1516 eventos foram por quadro de crise vaso oclusiva onde a manifestação cardinal é a dor.

O PM_{10} , o NO_2 , o SO_2 apresentaram efeitos significativos para o atendimento total e para o atendimento decorrente de dor de uma forma aguda no dia do aumento do poluente e até dois ou três dias após na dependências do agente estudado. Esta ação também ocorre de uma forma acumulada, com um aumento dos números de atendimento que na dependência do poluente pode chegar até a 25%.

Não houve efeito estatisticamente significativo dos poluentes PM_{10} , o NO_2 , o SO_2 e o CO sobre os atendimentos de pacientes falciformes com doenças respiratórias..

O ozônio, tanto para os atendimentos totais como para os atendimentos por dor, apresentou um comportamento diferenciado, com um efeito mais retardado e mais curto, sendo esta a razão de os efeitos acumulados mostrarem menor magnitude quando comparados aos outros poluentes. Em relação ao atendimento respiratório, o ozônio não mostrou efeitos com a análise das estruturas de defasagem.

O CO, apresenta um efeito agudo significativo para os atendimentos totais e para atendimentos por dor no dia do aumento do poluente, sendo que o efeito cresce até dois dias após decrescendo rapidamente após. Esse padrão se diferenciou dos demais poluentes, porém os efeitos cumulativos apresentaram uma magnitude semelhante á observada para os outros poluentes primários. O CO não apresentou efeitos sobre os atendimentos por doenças respiratórias.

Deve-se salientar que em relação à dor, a análise estratificada dos atendimentos na emergência mostrou que o modelo geral dos efeitos observados para atendimento total foi direcionado pelos efeitos da poluição do ar nas crises vaso oclusivas representadas pelas manifestações dolorosas, não se encontrando os efeitos da poluição do ar nos atendimentos por infecção respiratória nesta população.

A anemia falciforme é uma hemoglobinopatia hereditária, onde há a presença da HbS em altas porcentagens quando comparadas às outras hemoglobinas. É mais prevalente em indivíduos cujas origens genéticas são procedentes da África sub-Sahara, Sul da Índia e Mediterrâneo. Nos Estados Unidos, aproximadamente 1 em cada 350 americanos descendentes de africanos nascem com HbSS, fazendo da doença das células falciformes a doença hereditária mais comum neste país (Bond 2005). No Brasil esta taxa esta por volta de 1 em cada 500 nascimentos (Lira, 2005) e na Inglaterra esta taxa é por volta de 1 em cada 710 nascimentos (Hickman et al., 1999; Firth et al., 2004).

A hemoglobina falciforme, apresenta uma capacidade normal de carrear oxigênio. No entanto, quando desoxigenada, forma polímeros de moléculas que se agregam em varas de cristal rígido, levando a eritrócitos em forma de foice. (Yaster et al, 2000).

A marca da anemia falciforme é a anemia e a vasculopatia que apresenta múltiplas manifestações clínicas. A vasculopatia é caracterizada por um aumento na viscosidade sangüínea, aderência das hemácias à superfície endotelial com conseqüente vaso-oclusão e ativação da cascata de coagulação e moléculas de adesão adicional (**Kaul et al 1995**).

Clinicamente, caracteriza-se por uma anemia hemolítica crônica, com episódios recorrentes de vaso-oclusão intermitente, dor intensa, danos progressivos aos órgãos e uma variação de expressão clínica. Muitos fatores, conhecidos e alguns desconhecidos podem ser o fator desencadeante das crises de vaso-oclusão tais como: mudanças na temperatura ambiente, infecções, hipoxemia, desidratação, acidose, fadiga e situações potencialmente estressantes. (Serjeant 1985; Ballas, 2005) Para esses agentes a fisiopatologia envolve o estresse oxidativo, (Wetterstroem et al, 1984; Rice-Evans et al, 1986; van den Berg et al, 1991), principalmente no endotélio, o que leva a uma inflamação vascular crônica. (Orah S. Platt,2000; Kaul and Hebbel 2000; Chiang and Frenete 2005).Esta disfunção endotelial é acompanhada de um alto grau de **estresse oxidativo**. (Brevetti et al 2001)

Na anemia falciforme, a membrana da hemácia também apresenta um aumento do **estresse oxidativo** (Wetterstroem et al, 1984; Rice-Evans

et al, 1986; van den Berg et al, 1991), em parte devido ao caráter instável da hemoglobina falciforme. As mudanças que são induzidas pela oxidação contribuem para uma aceleração no processo de senescência e destruição aleatória da hemácia.

Interessantemente, pacientes com anemia falciforme, com defeitos bioquímicos idênticos mostram uma grande diversidade na frequência e na severidade clínica das crises vaso oclusivas. Alguns ficam assintomáticos por períodos prolongados o que indica que fatores adicionais devem contribuir para a fisiopatologia da vaso oclusão. (Platt 1991) Fatores ambientais como a poluição atmosférica que leva a um aumento do **estresse oxidativo** podem também contribuir para um agravamento do processo na doença das células falciformes.

A adesão da hemácia falciforme ao endotélio não é auto limitada porque pode induzir a formação de radicais de oxigênio e ativação do fator de transcrição NF- κ B nas células endoteliais. NF- κ B contribui para a ativação vascular crônica pela desregulação das moléculas de adesão endotelial que inclui a E-selectina, VCAM-1 e ICAM-1, o que permite outras interações com a hemoglobina S, assim como o recrutamento dos leucócitos circulantes. A inflamação vascular é evidenciada pela elevação dos níveis de VCAM-1 em pacientes durante uma crise vaso oclusiva e pela presença de células endoteliais circulantes que influenciam o fenótipo ativo durante os períodos de crise e os períodos sem crise.

O estresse oxidativo foi definido por Sies em 1991 como um distúrbio no balanço pró oxidante – antioxidante que desencadeia um dano potencial.

A importância deste processo se implica na reatividade das moléculas envolvidas. Em um ser vivo, os radicais livres são potencialmente muito perigosos visto que as reações podem ocorrer de uma forma indiscriminada com as moléculas vizinhas. Quando essas reações ocorrem em um grande número pode ocorrer um extenso dano celular. Resumindo, o estresse oxidativo é um processo potencialmente prejudicial que ocorre quando há um excesso de radicais livres, uma diminuição das defesas antioxidantes ou uma combinação desses dois eventos. O consumo de álcool, medicações, trauma, ar frio, poluição atmosférica, toxinas e radiação são alguns dos fatores que podem induzir o estresse oxidativo no homem. (Kelly, 2003)

O ar ambiente é composto por uma variedade de poluentes. Muitos dos poluentes individuais que fazem parte do ambiente são uma mistura de radicais livres como o dióxido de nitrogênio (NO_2) ou apresentam a habilidade de impulsionar as reações dos radicais livres. O ozônio e o material particulado são o exemplo. Como consequência, a exposição aos poluentes pode desencadear o estresse oxidativo no pulmão, o que parece desencadear respostas que podem ser particularmente deletérias em membros da população mais susceptíveis. Uma das respostas é o influxo de células inflamatórias no pulmão que podem liberar grandes quantidades de radicais livres. Esses radicais livres atuam sobre os componentes locais e levam a lesão celular. (Kelly, 2003)

O ozônio tem sido relacionado ao estresse oxidativo. Porém para nossa surpresa em nosso estudo não observamos correlação entre o seu aumento e o número de eventos observados. As respostas celulares do O_3

não são o resultado da ação direta na membrana da célula, mas são mediadas através de uma cascata secundária de derivados de radicais livres e dos produtos da ozonização.

O aumento do dióxido de nitrogênio (NO_2) acompanhou-se de um aumento de eventos. O maior contribuinte do NO_2 nas áreas urbanas é o tráfego com flutuações das concentrações de ambientais nos rushs matinais e noturnos. Há ainda uma associação do seu aumento com a fumaça de cigarro e gás de cozinha. Estudos realizados por Sandström et al (1991) mostrou que tanto uma exposição única ou múltipla de seres humanos a concentrações ocupacionais de NO_2 pode resultar em uma resposta inflamatória pulmonar que é tempo dependente. Como o ozônio, o NO reage com os substratos presentes nos fluidos pulmonares e chega até a interagir diretamente com o epitélio pulmonar. Esta reação entre o NO e o pulmão dá o início da cascata sinalizadora que traz as células inflamatórias para o pulmão. Ocorre a translocação intersticial para a circulação, iniciando-se o estresse oxidativo nos vasos periféricos com ativação das células endoteliais.

Os materiais particulados principalmente as partículas menores que $10\text{ }\mu\text{m}$ em diâmetro aerodinâmico (PM_{10}) sugerem que as frações das partículas finas $\text{PM}_{2,5}$ e das partículas ultrafinas ($\text{PM}_{0,1}$) é que contém componentes tóxicos e se relacionam com efeitos adversos à saúde com aumento relacionados de morbidade e mortalidade. (Samet, 2000).

Em nosso estudo percebeu-se uma nítida relação entre o aumento de PM_{10} com um aumento de procura ao departamento de emergência

principalmente com eventos relacionados em primeiro lugar a crise vaso oclusiva e em segundo lugar a infecções principalmente de caráter respiratório. O material particulado é capaz de desencadear o estresse oxidativo com geração de redução das quinonas ativas que agem como um catalisador para a produção de radicais livres além de ser um determinante primário da resposta inflamatória aguda. (Kelly 2003, Costa 1997). As partículas penetram os alvéolos pulmonares e levam à oxidação e ao **estresse oxidativo**. As células pulmonares então liberam as citocinas na circulação que causam inflamação, sendo que o aumento do material particulado de forma seqüencial induz as respostas celulares de proteção e de lesão

O nosso estudo também mostrou uma relação entre o aumento do SO₂ e os eventos relatados sendo que a explicação se relaciona novamente com a presença do desencadeamento do estresse oxidativo evento similar aos outros poluentes já citados.

Há, ainda, o significado do NO o qual mantém a homeostasia vaso-regulatória. A produção de NO constitutiva local pelas células endoteliais vai resultar em um relaxamento do vaso assim como um efeito antioxidante e antiinflamatório com a redução da expressão VCAM-1. O NO ainda limita a agregação plaquetária, inibe a adesão leucocitária e modula a proliferação endotelial. A redução da bioavilidade do NO na anemia falciforme pode levar a vasoconstrição e a redução do fluxo sanguíneo o que potencialmente contribui para a vaso-oclusão. O ambiente de pro inflamação crônica é propagado pelos elevados níveis de citocinas circulantes que

inclui a interleucina 1 (IL-1), fator de necrose α (TNF- α), endotelina 1 e fatores de estimulação de colônias de granulócitos e de mastócitos (GM-CSF)

A resposta aguda a uma exposição ambiental pode ser reduzida porque os fatores endoteliais que incluem uma menor produção de NO ou uma dissipação do NO pelo excesso de radicais oxidativos, aliados ao próprio excesso de radicais oxidativos próprios da fisiopatologia da crise vaso oclusiva vão resultar em inflamação associada às partículas e subsequentemente **estresse oxidativo**.

As pessoas com anemia falciforme podem ser mais vulneráveis aos efeitos agudos das partículas por muitas razões o seja pela inflamação crônica (Chiang) que se relaciona com aumento de **estresse oxidativo** com dissipação do NO, com um desbalanço dos mediadores vasoativos no tecido arterial ou na remodelação vascular que pode resultara em um dano ao fluxo que vai mediar a dilatação.

Os resultados apresentados correlacionam a exposição à poluição às respostas fisiológicas que são a via para as reações de vaso oclusão da anemia falciforme. Há uma associação significativa entre a reatividade vascular e a exposição às partículas de poluição especialmente PM₁₀, SO₂ e NO₂. Um aumento na internação por crise vaso-oclusiva até dois dias após a um pico de aumento de poluição de particulados nos pacientes portadores de anemia falciforme pode ser parcialmente explicado pela deficiência na função endotelial, no **estresse oxidativo** e na subsequente resposta de oclusão vascular .

Na anemia falciforme assim como no diabetes, temos a função endotelial prejudicada. Evidências epidemiológicas mostram que há uma relação entre o endotélio danificado com uma reatividade vascular e eventos cardiovasculares como morte, infarto do miocárdio e AVC isquêmico .(O'Neil, 2005)

Uma das hipóteses principais para explicar os efeitos da poluição do ar nas doenças respiratórias e cardíacas e em outras vasculopatias como nos pacientes diabéticos é a sua capacidade de induzir o estresse oxidativo e finalmente a inflamação. (**Bernstein 2004, Li et al. 2003; Kelly 2003**).

Os pacientes diabéticos tipo II também apresentam um aumento de vulnerabilidade decorrente da exposição aos particulados que desencadeia uma deficiência na reatividade vascular e na função endotelial (O'Neill, et al, 2005) e conseqüente inflamação crônica e aumento do estresse oxidativo.

Nos últimos 35 anos, os efeitos adversos da poluição do ar na saúde têm sido investigado. Já se sabe que a exposição às partículas e aos poluentes gasosos aumenta a morbidade e mortalidade respiratória e cardiovascular e os fetos, crianças, adolescentes e os idosos são os grupos mais susceptíveis. (Committee of Environmental and Occupational Health Assembly of the American Thoracic Society, 1996)

Especificamente para crianças e adolescentes, estudos realizados na cidade de São Paulo mostraram que o impacto dos poluentes do ar ocorrem no sistema respiratório e que leva a um aumento nos sintomas (Arbex et al, 2000), nos atendimentos de pronto socorro (Lin et al, 1999; Farhat et al, 2005), admissões hospitalares (Braga et al, 2001) e mortalidade (Saldiva et

al, 1994; Conceição et al, 2001). Efeitos da poluição do ar nas doenças cardíacas e/ou vasculares na faixa etária pediátrica ainda não foram relatadas em São Paulo ou em outro lugar, provavelmente porque estes são eventos raros nesta faixa etária. Este é o primeiro estudo na faixa etária pediátrica que analisa os efeitos dos poluentes em pacientes com doenças que cursam com comprometimento vascular e mostra que os efeitos da poluição do ar em pacientes pediátricos susceptíveis, pode se manifestar não como um problema respiratório, mas como outra manifestação de acometimento vascular.

Delfino et al em 2005 fez a hipótese sobre as vias que desencadeiam os efeitos cardiovasculares decorrentes da exposição aos particulados. A exposição aos particulados se segue por uma grande deposição pulmonar. Os particulados e os outros poluentes primários translocam-se para o interstício e chegam à circulação. Os componentes ativos de redução do PM₁₀ levam a uma produção de ROS em várias células nos pulmões, sangue e tecidos vasculares. Segue-se aí as respostas do estresse oxidativo no epitélio pulmonar e no endotélio vascular pulmonar e no endotélio vascular fora dos pulmões levando a produção de lipoproteínas de baixa densidade (LDL), peroxidação lipídica, redução da capacidade antioxidante e produção de ânions superoxidados pela NADPH endotelial. Todos estes processos contribuem para a aterogênese. O polimorfismo genético é a chave metabólica enzimática que apresentam um papel na suscetibilidade.

O estresse oxidativo vascular pulmonar e vascular periférico, resulta na ativação e mobilização dos leucócitos mononucleares e a expressão do

NF- κ B, seguidos pelo aumento das citocinas pró-inflamatórias (IL-1 β , IL-6 e TNF- α) além da ativação das células endoteliais.

A migração das células inflamatórias do sangue para os sítios teciduais envolvidos na regulação das moléculas de adesão (VCAM-1, ICAM-1) no endotélio vascular e nos leucócitos circulantes. Há então um aumento da liberação de citocinas pelos monócitos ativados nos pulmões e no sangue que levam a iniciação da síntese hepática das proteínas de fase aguda como a PCR e o fibrinogênio.

A partir daí, ocorre um estado de hipercoagulabilidade com a ativação de plaquetas, hemostasia e formação de fatores de coagulação seguidos por atividade fibrinolítica que aumenta o risco de eventos coronarianos. As citocinas podem também ter efeitos diretos na função cardíaca.

A ativação das células endoteliais também leva a expressão da endotelina 1 que induz a vasoconstrição e aumento da pressão arterial sistólica e diastólica e a expressão da dismutase superóxido extracelular (SOD). A SOD cataliza superóxidos (O_2^-) para H_2O_2 que diminui a vasodilatação induzida pelo óxido nítrico (NO).

A resposta inflamatória sistêmica também estimula a medula óssea a liberar leucócitos e plaquetas. Os leucócitos polimorfonucleares têm o seu aumento de seqüestro nos capilares pulmonares e induzem aí a mais inflamação.

Assim como nas doenças respiratórias e cardíacas a hipótese para explicar os efeitos da poluição do ar sobre o paciente falciforme é a sua capacidade de induzir o estresse oxidativo e a inflamação. potencializando a

crise vaso oclusiva e consequentemente a dor. O paciente falciforme é um indivíduo com inflamação vascular crônica. (Orah S. Platt, 2000; Kaul et al 2000; Chiang et al 2005).

A hipótese da ação da poluição do ar na crise álgica do paciente falciforme segue o modelo proposto por Delfino et al em 2005 .

A exposição aos poluentes do ar leva ao estresse oxidativo vascular pulmonar e vascular periférico, resulta na ativação e mobilização dos leucócitos mononucleares e a expressão do NF- κ B, seguidos pelo aumento das citocinas pró-inflamatórias (IL-1 β , IL-6 e TNF- α) além da ativação das células endoteliais.

Há a migração das células inflamatórias do sangue para os sítios teciduais envolvidos na regulação das moléculas de adesão (VCAM-1, ICAM-1) no endotélio vascular e nos leucócitos circulantes. e um aumento da liberação de citocinas pelos monócitos ativados nos pulmões e no sangue que levam a iniciação da síntese hepática das proteínas de fase aguda como a PCR e o fibrinogênio.

A partir daí, ocorre um estado de hipercoagulabilidade com a ativação de plaquetas, hemostasia e formação de fatores de coagulação seguidos por atividade fibrinolítica que aumenta o risco de crise álgica . As citocinas podem também ter efeitos diretos na crise vaso oclusiva.

A ativação das células endoteliais também leva a expressão da endotelina 1 que induz a vasoconstrição e aumento da pressão arterial sistólica e diastólica e a expressão da dismutase superóxido extracelular (SOD). A SOD catalisa superóxidos (O_2^-) para H_2O_2 que diminui a

vasodilatação induzida pelo óxido nítrico (NO). Com a diminuição da vasodilatação ocorre uma maior possibilidade de desoxigenação com conseqüente quadro de falcização e crise vaso oclusiva.

A fisiopatologia dos efeitos da poluição do ar tanto respiratório como na doença cardiovascular envolve principalmente o desenvolvimento do estresse oxidativo e após o processo inflamatório nos pulmões e vasos.(Bernstein et al, 2004;Godleski et al 2000; Arbex et al ,2000; Li et al, 2003) . Como apresentado acima, a anemia falciforme é um modelo de vasculopatia nas crianças e adolescentes que pode ser piorado por diferentes agentes. O material particulado, NO₂, SO₂ e CO são os poluentes que neste estudo estiveram associados com os efeitos agudos encontrados, já são associados com os efeitos nas doenças cardiovasculares (Dockery , 2001, Brunerkeef et al, 2002; de Paula Santos et al 2005). Os diabéticos são um grupo de pacientes com uma disfunção endotelial, também apresentam um aumento de suscetibilidade à exposição das partículas. (O'Neil et al, 2005). Portanto há evidências epidemiológicas e toxicológicas que dão substrato ao nosso resultado.

6. CONCLUSÕES

6. CONCLUSÕES

Este estudo mostrou que a variação da poluição atmosférica afeta o atendimento de emergência de crianças e adolescentes portadores de anemia falciforme, tanto nos atendimentos totais e principalmente nos atendimentos por crise álgica .

A variação da poluição atmosférica não afeta o atendimento de pacientes falciformes com infecção respiratória.

Após o aumento dos poluentes PM_{10} , NO_2 , SO_2 e CO, há um aumento nos atendimentos totais e por dor, sendo que este efeito acontece de dois até três dias após aumento. Há um aumento nos atendimentos por efeito acumulado dos poluentes que podem atingir até 25% de acréscimo.

Este estudo contribui para a área da epidemiologia ambiental e medicina porque inclui uma doença hematológica crônica na lista dos que já se sabem podem ser afetados pela exposição à poluição do ar. Além disso, mostrou que para as crianças e adolescentes, o risco da poluição do ar não se restringe às doenças respiratórias. Nos países onde a anemia falciforme apresenta uma alta prevalência, deve se levar em conta este fato quando se estimar o impacto sobre a saúde pública da poluição do ar.

7. REFERÊNCIA

7. REFERÊNCIAS

1. ACGIH CHEMICAL SUBSTANCES TLV COMMITTEE. . Notice of intended change – carbon monoxide. *Applied occupational and environmental hygiene*, 6: 621-624
2. Adams KF et al. Acute elevation of blood carboxyhemoglobin to 6% impairs exercise performance and aggravates symptoms in patients with ischemic heart disease. *Journal of the American College of Cardiology*, . 1988; 12: 900-909
3. Air quality criteria for carbon monoxide. Washington DC, US Environmental Protection Agency, 1991 (Publication EPA- 600/B-90/ 045F)
4. Akimoto H. Global Air Quality and Pollution. *Science*. 2003. vol 302; 1716-1719.
5. Alexis N , Barnes C , Bernstein, L. Et all . Health effects of air pollution. 2004 *J Allergy Clin Immunol*. 2004 v. 114, n 5 1116-1123
6. Amdur M.O.; Bayles, J.; Ugro , V.; Underhill, D.W. Comparative irritant potency of sulfate salts. *Environ. Res.*, 1978 v.16, p.1-8,
7. AMDUR, M.O. Air pollutants. In CASARETT, L.J., org. **Toxicology : the basic science of poisons**. New York, Macmillan, 1990, p. 854-71,

8. Anderson,EW et al. Effect of low- level carbon monoxide exposure on onset and duration of angina pectoris: a study in ten patients with ischemic heart disease. *Annals of internal medicine*, 1973; 79: 46-50 19
9. Arbex MA, Bohn GM, Saldiva PH, Conceição GM, Pope AC 3rd, Braga AL. Assessment of the effects of sugar cane plantation burning on daily counts of inhalation therapy. *J. Air Waste Mang Assoc.* 2000 Oct;50(10):1745-9.
10. Aris RM, Christian D, Hearne PQ, et al. Ozone-induced airway inflammation in human subjects as determined by airway lavage and biopsy. *Am Rev Respir Dis.* 1993;148:1363–1372.
11. Austin H, Flanders WD, Rothman KJ. Bias arising in case– control studies from selection of controls from overlapping groups. *Int J Epidemiol.* 1989;18:713–716.
12. Ballas KS. Pain Management of Sickle Cell Disease. *Hematol Oncol Clin N Am* 2005 19:785–802
13. Barabino GA, McIntire LV, Eskin SG, et al. Rheological studies of erythrocyte–endothelial cell interactions in sickle cell disease. *Prog Clin Biol Res* 1987;240:113–27.
14. BARNES, P.J. Neural control of human airways in health and disease. *An. Rev. Respir. Dis.* 1986; 134: 1269-1314.
15. Bates DV. Ambient ozone and mortality. *Epidemiology* 2005; 16:427–9.

16. Bateson TF, Schwartz J. Control for seasonal variation and time trend in case-crossover studies of acute effects of environmental exposures. *Epidemiology*. 1999;10:539–544.
17. Bateson TF, Schwartz J. Selection bias and confounding in case–crossover analyses of environmental time-series data. *Epidemiology*. 2001;12:654–661.
18. Becker S, Soukup JM. Exposure to urban air particulates alters the macrophage-mediated inflammatory response to respiratory viral infection. *J Toxicol Environ Health A*. 1999;57:445–457
19. Beckman, J.A., Creager, M.A., Libby, P., 2002. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *J. Am. Med. Assoc.* 287, 2570–2581.
20. Belcher JD, Bryant CJ, Nguyen J, et al. Transgenic sickle mice have vascular inflammation. *Blood* 2003;101:3953–9.
21. Belcher JD, Marker PH, Weber JP, et al. Activated monocytes in sickle cell disease: potential role in the activation of vascular endothelium and vaso-occlusion. *Blood* 2000; 96:2451–9.
22. Bell MI; Davis DI. Reassessment of the Lethal Fog of 1952: Novels Indicators of Acute and Chronic Consequences of Acute Exposure to Air Pollution. *Environmental Health Perspective* . 2001; Volume 109, Number S3 June 389-394.
23. Beral V, Chilvers C, Fraser P. On the estimation of relative risk from vital statistical data. *J Epidemiol Community Health* 33:159-162 (1979).

24. Bernstein, L , Alexis N , Barnes C et al. **Health effects of air pollution.** *J Allergy Clin Immunol.* 2004; Volume 114, Number 5: 1116-1123
25. Biasucci LLG. Elevated levels of C-Reactive Protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. *Circulation* 1999; 99:855–860.
26. Bonds DR. Three decades of innovation in the management of sickle cell disease: the road to understanding the sickle cell disease clinical phenotype. *Blood Rev.* 2005; 19(2):99–110.
27. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23: 168–175.
28. Bookchin RM, Balazs T, Nagel RL, Tellez I. Polymerisation of haemoglobin SA hybrid tetramers. *Nature* 1977; **269**: 526–27.
29. Bouthillier L, Vincent R, Goegan P, et al. Acute effects of inhaled urban particles and ozone: lung morphology, macrophage activity, and plasma endothelin-1. *Am J Pathol.* 1998;153:1873–1884.
30. Bown, W. Deaths linked to London smog. *New Sci* 1931: 4 (1994)
31. Braga AL, Saldiva PH, Pereira LA, Menezes JJ, Conceicao GM, Lin CA, Zanobetti A, Schwartz J, Dockery DW. Health effects of air pollution exposure on children and adolescents in Sao Paulo, Brazil. *Pediatr Pulmonol.* 2001 Feb;31(2):106-13.

32. Braga AL, Zanobetti A, Schwartz J. The effect of weather on respiratory and cardiovascular deaths in 12 U.S. cities. *Environ Health Perspect.* 2002 Sep;110(9):859-63.
33. Brain, J.D. The uptake of inhaled gases by the nose. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, 1.970 ; 29: 538-540,
34. Breslow NE, Day NE. Statistical Methods in Cancer Research. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1980.
35. Brevetti G, Martone VD, de Cristofaro T. High levels of adhesion molecules are associated with impaired endothelium-dependent vasodilatation in patients with peripheral arterial disease. ***Thromb Haemost*** 2001; 85: 63
36. Brook R D ; Air Pollution and cardiovascular Disease ; *Circulation* June 2004 2655-2671
37. Brook RD, Brook JR, Urch B, et al. Inhalation of fine particulate air pollution and ozone causes acute arterial vasoconstriction in healthy adults. *Circulation.* 2002;105:1534–1536.
38. Brook RD, Franklin B, Cascio W, et al. Air pollution and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the Expert Panel on Population and Prevention Science of the American Heart Association. *Circulation* 2004;109:2655–71.
39. Brook, R., B. Franklin, W. E. Cascio, Y. Hong, G. Howard, M. Lipsett, R. Luepker, M. A. Mittleman, J. Samet, S. Smith, and I. Trager. Air Pollution and Cardiovascular Disease - A statement for Healthcare Professionals From the Expert Panel on Population and

Prevention Science of the American Heart Association. *Circulation* 2004; 109:2655-2671.

40. Browne PV, Mosher DF, Steinberg MH, et al. Disturbance of plasma and platelet thrombospondin levels in sickle cell disease. *Am J Hematol* .1996;51:296–301
41. Brumback BA, Ryan LM, Schwartz J, Neas LM, Stark PC, Burge HA. Transitional regression models with application to environmental time series. *J Am Stat Assoc* 2000;95(449):16-28
42. Brunekreef B, Holgate ST. Air pollution and health. *Lancet* 2002; 360: 1233-42
43. Bunn HF. Pathogenesis and treatment of sickle cell disease. *N Eng J Med*. 1997; 337: 762–69
44. Calvert JG, Lazrus, A.; Kok, G.L.; Heikes, B.J.; Walega, J.G.; Lind D, J.; Cantrell C.A. Chemical mechanisms of acid generation in the troposphere. *Nature*. 1.985.; v. 317, p. 27-35,
45. Cançado JE Saldiva PH, Pereira LAA, Lara LBL, Artaxo P, Martinelli LA, Arbes MA, Zanobetti A, Braga L F A. The Impact of Sugar Cane–Burning Emissions on the Respiratory System of Children and the Elderly. *Environmental Health Perspectives*, 2006; v114:725-729
46. Carter, J.D.; Ghio, A.J.; Samet, J.M.; Reed, W.; Devlin, R.B. *In vivo* exposure of human airway epithelial cells to an air pollution particle

induces IL-6, IL-8 and TNF α protein expression *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1997; .v. 155 (suppl.), p. A 246,

47. CETESB - Manual 1997

48. CETESB – Manual 2004

49. Chiang EY ; Frenette PS. Sick Cell Vaso-Occlusion *Hematol Oncol Clin N Am* 2005; 19(19) : 771–784

50. Clyde M. Bayesian model averaging and model search strategies with discussion. In: Bernardo JM, Berger JO, Dawid AP, Smith AFM, eds. **Bayesian Statistics 6**. Oxford: Oxford University Press; 1999:157–185.

51. Clyde M. Model uncertainty and health effect studies for particulate matter. *Environmetrics*. 2000;11:745–763.

52. Committee of Environmental and Occupational Health Assembly of the American Thoracic Society,, Bascom R; Bromberg, P.A.; Costa, D.A.; Devlin, R.; Dockery, D.W.; Frampton, M.W.; Lambert, W.; Samet, J.M.; Speizer, F.E.; Utell, M. Health effects of outdoor pollution. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; v.153, p.3-50,

53. Costa DL, Dreher KL. Bioavailable transition metals in particulate matter mediate cardiopulmonary injury in healthy and compromised animal models. *Environ Health Perspect* .1997;5:1053–1060.

54. Croizat H. Circulating cytokines in sickle cell patients during steady state. *Br J Haematol*. 1994;87:592–7.
55. D'Ippoliti D, Forastiere F, Ancona C, et al. Air pollution and myocardial infarction in Rome: a case– crossover analysis. *Epidemiology*. 2003;14: 528–535.
56. Danesh, J., P. Whincup, M. Walker, L. Lennon, A. Thomson, P. Appleby, J. R. Gallimore, and M. B. Pepys. 2000. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ* 321:199-204.
57. Davis DI. Air pollution risks to children: a global environmental health problem. *Environ Manager*. 2000; Feb, 31-37
58. Day, J. *Na Audit of pain management in acute sickle cell crisis*. *Nursing Times*. 1997; v.93; n°2;p 33-34;.
59. De Vriese, A.S., Verbeuren, T.J., Van de Voorde, J., Lameire, N.H., Vanhoutte, P.M., Endothelial dysfunction in diabetes. *Br. J.Pharmacol* 2000;. 130, 963–974.
60. DeMeo, D. L., A. Zanobetti, A. A. Litonjua, B. A. Coull, J. Schwartz, and D. R. Gold.. Ambient air pollution and oxygen saturation. *Am J Respir.Crit Care Med*. 2004; 170:383-387.
61. de Paula Santos, U, Braga ALF, Giorgi DMA, Pereira LAA, Grupi CJ, Lin CA, Bussacos MA, SAnetti DMT, Saldiva PHN, Terra Filho M. Effects of air pollution on blood pressure and heart rate variability: a panel study of vehicular traffic controllers in the city of São Paulo, Brazil. *European Heart Journal*. 2005; 26, 193–200

62. DIPIRO, J.T. *Farmacoterapia: Uma abordagem Patofisiológica*. 1999; página 1573-1583
63. Dockery, D.W.; Pope Iii, C.A. Acute respiratory effects of particulate air pollution. *Annu. Rev. Public Health* 1994, v. 15, p. 107-32,
64. Dominici F, McDermott A, Hastie T. Improved semi-parametric time series models of air pollution and mortality. *Journal of the American Statistical Association*. 2004;99:938 -948. (2)
65. Dominici F, Sheppard L. Health effects of air pollution: a statistical review. *International Statistical Review*. 2003;71:243-276. (1)
66. Donaldson K. Studies on the inflammatory potential of fine and ultrafine particles of carbon black, titanium dioxide and polystyrene/latex. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 161(Part 2):A 911.
67. Donaldson KLX, MacNee W. Ultrafine (nanometre) particle mediated lung injury. *J Aerosol Sci* 1998;29: 553–560.
68. Dyer AR, Persky V, Stamler J, et al. Heart rate as a prognostic factor for coronary heart disease and mortality: findings in three Chicago epidemiologic studies. *Am J Epidemiol*. 1980;112:736–749.
69. Eaton WA, Hofrichter J. Sick cell hemoglobin polymerization. *Adv Protein Chem* 1990; **40**: 63–279.

70. Elaine Y. Chiang, MDa, Paul S. Frenette, Sickle Cell Vaso-
Occlusion *Hematol Oncol Clin N Am* .2005; 19: 771–784
71. Environmental Protection Agency – EPA – www.epa.gov
72. Esmon CT.. The regulation of natural anticoagulant pathways.
Science. 1987; 235:1348–52
73. Evans J.S., Tosteson T; Kinney P.L.. Cross-sectional mortality
studies and air pollution risk assessment *Environ. Inter.* 1.984; v.
10, p. 55-83,.
74. European Space Agency – ESA – www.esa.int
75. Farhat SC, Paulo R.L.P. ,. Shimoda T.M. Conceição, G.M.S,. Lin
C.A,. Braga A.L.F',. Warth M.P.N , Saldiva P.H.N. Effect of air
pollution on pediatric respiratory emergency room visits and
hospital admissions . *Braz J Med Biol Res.* 2005; Volume 38(2)
227-235
76. Ferreiros EB, Boissonnet CP, Pizarro R, Merletti PF, Corrado G,
Cagide A, Bazzino OO. Independant prognostic value of elevated
C-reactive protein in unstable angina. *Circulation* 1999;100:1958–
1963.
77. Ferrone F, Nagel RL. Sickle hemoglobin polymerization. In:
Steinberg MH, Forget BG, Higgs DR, Nagel RL, eds. *Disorders of
hemoglobin: genetics, pathophysiology, clinical management*.
Cambridge, UK: Cambridge University Press, 2001; 577–610

78. Firket, J. Sur les causes des accidents survenus dans la vallée de la Meuse, lors des brouillards de décembre. *Bull. Acad. Roy. Med. Belg.* 1.930 ; v. 11, p. 683-741, 1.931.
79. Firth PG, Head A.. Sick cell disease and anesthesia. *Anesthesiology*. 2004; 101:766-785.
80. Firth PG. Anaesthesia for peculiar cells – a century of sickle cell disease. *Br J Anaesthesia* 2005; 95: 287-99
81. Francis Jr RB, Haywood LJ. Elevated immunoreactive tumor necrosis factor and interleukin-1 in sickle cell disease. *J Natl Med Assoc* 1992;84:611–5.
82. Frank J Kelly . Oxidative estresse: its role in air pollution and adverse health effects. *Occup. Environ. Med.* 2003;60:612-616
83. Fung KY, Krewski D, Chen Y, et al. Comparison of time series and case– crossover analyses of air pollution and hospital admission data. *Int J Epidemiol.* 2003;32:1064 –1070.
84. Gardiner, E., R. Andrews, Y. Shen, and M. Berndt. 2004. Platelet Interactions in Thrombosis. *IUBMB Life* 56:13-18.
85. Gauderman WJ, Avol E, Gilliland F, et al. The effect of air pollution on lung development from 10 to 18 years of age. *N Engl J Med* 2004;351:1057–67.
86. Geiser, M. 2002. Morphological aspects of particle uptake by lung phagocytes. *Microsc. Res Tech.* 57:512-522.

87. Ghio AJ, Hall A, Bassett MA, et al. Exposure to concentrated ambient particles alters hematologic indices in humans. *Inhal Toxicol.* 2003;15: 1465–1478.
88. Ghio AJ, Kim C, Devlin RB. Concentrated ambient air particles induce mild pulmonary inflammation in healthy human volunteers. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(pt 1):981–988.
89. Ghio AJ, Richards JH, Carter JD, Madden MC. Accumulation of iron in the rat lung after tracheal instillation of diesel particles. *Toxicol Pathol* 2000;28:619–627.
90. Godlesk, J.J.; Sioutas, C.; Verrier, R.L.; Killingsworth, C.R.; Lovett, E., Murthy, G.G.K.; Hatch, V., Wolfson, J.M.; Ferguson, S.T.; Koutrakis, P. Inhalation exposure of canines to concentrated ambient air particles. *Am. J. Crit. Care Med.*, 1.997; v.155, p.A 246,. Supplement.
91. Goldberg, M.S., Burnett, R.T., Balar, J.C.,. The association between daily mortality and ambient air particle pollution in Montreal, Quebec. 2. Cause-specific mortality. *Environ. Res.* 2001; 86, 26–36.
92. Goldsmith, C.A.W.; Imrich, A.; Danaee, H.; Ning, Y.Y.; Kozik, L. Analysis of air pollution particulate-mediated oxidant stress in alveolar macrophages. *J. Toxicol. Environ. Health* 1.998; v. 54, p. 529-45,.

93. Green PJ, Silverman BW. 1994. *Non parametric regression and generalized linear models. A Roughness Penalty Approach*. London:Chapman and Hall.
94. Greenland S. Confounding and exposure trends in case–crossover and case time-control designs. *Epidemiology*. 1996;7:231–239.
95. Gurgueira SA, Lawrence J, Coull B, et al. Rapid increases in the steady-state concentration of reactive oxygen species in the lungs and heart after particulate air pollution inhalation. *Environ Health Perspect*. 2002;110:749–755.
96. Haak, T., Jungmann, E., Felber, A., Hillmann, U., Usadel, K.H., 1992. Increased plasma levels of endothelin in diabetic patients with hypertension. *Am. J. Hypertens*. 5, 161–166.
97. Haut MJ, Cowan DH, Harris JW. Platelet function and survival in sickle cell disease. *J Lab Clin Med* 1973;82:44–53.
98. Hebbel RP, Boogaerts MAB, Eaton JW, Steinberg MH. Erythrocyte adherence to endothelium in sickle-cell anemia. A possible determinant of disease severity. *N Engl J Med* 1980; 302: 992–5
99. Hebbel RP, Boogaerts MAB, Eaton JW, Steinberg MH. Erythrocyte adherence to endothelium in sickle-cell anemia. A possible determinant of disease severity. *N Engl J Med* 1980; 302: 992–5

100. Hebbel RP, Eaton JW, Balasingam M, Steinberg MH. Spontaneous oxygen radical generation by sickle erythrocytes. *J. Clin. Invest.* 1982; 70:1253–59
101. Hebbel RP, Vercelloti GM. The endothelial biology of sickle cell disease. *J Lab Clin Med* 1997; 129: 288–93
102. Herrick JB. Peculiar elongated and sickle-shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia. *Arch Intern Med* 1910; 6: 517–21
103. Hickman M, Modell B, Greengross P, et al. Mapping the prevalence of sickle cell and beta thalassaemia in England: estimating and validating ethnic-specific rates. *Br J Haematol.* 1999;104(4):860–867.
104. Hill M K. *Understanding Environmental Pollution*. Cambridge University Press. USA 1997
105. Hjalmarson A, Elmfeldt D, Herlitz J, et al. Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction. A double-blind randomised trial. *Lancet* 1981 ;2:823–827.
106. Hoover R, Rubin R, Wise G, et al. Adhesion of normal and sickle erythrocytes to endothelial monolayer cultures. *Blood* 1979;54:872–6.
107. Ikeda M, Watarai K, Suzuki M, et al. Mechanism of pathophysiological effects of diesel exhaust particles on endothelial cells. *Environ Toxicol Pharm.* 1998;6:117–123.

108. Jaakkola JJK. Case–crossover design in air pollution epidemiology. *Eur Respir J.* 2003;21(suppl):40:85s.
109. Jaeger, M.J., D. Tribble, and J.H. Wittig. Effect of 0,5 ppm sulfur dioxide on the respiratory function of normal and asthamatic subjects. *Lung* 156: 119-127
110. Jager, A., van Hinsbergh, V.W., Kostense, P.J., Emeis, J.J., Yudkin, J.S., Nijpels, G., Dekker, J.M., Heine, R.J., Bouter, L.M., Stehouwer, C.D., von Willebrand factor, C-reactive protein, and 5-year mortality in diabetic and nondiabetic subjects: the Hoorn Study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1999;.19, 3071–3078.
111. Janes H, Sheppard L, Lumley T. Viés de sobreposição in the case– crossover design, with application to air pollution exposures. *Stat Med.* 2005;24: 285–300.
112. Jerrett MR, Burnett MaR, Pope AC, Krewski D, Newbold KB, et al. Spatial analysis of air pollution and mortality in Los Angeles. *Epidemiology* 2005;16:727–36.
113. Jiang N, Dreher KL, Dye JA, et al. Residual oil fly ash induces cytotoxicity and mucin secretion by guinea pig tracheal epithelial cells via an oxidant-mediated mechanism. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2000;163: 221–230.
114. Jimenez LA, Drost EM, Gilmour PS, Rahman I, Antonicelli F, Ritchie H. PM(10)-exposed macrophages stimulate a proinflammatory response in lung epithelial cells via TNF-alpha. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002;282:L237–L248

115. Kaiser J. Mounting Evidence Indicts Fine-Particle Pollution. *Science*. 2005; 307(5717):1858–1861
116. Kan H, Chen B. A case– crossover analysis of air pollution and daily mortality in Shanghai. *J Occup Health*. 2003;45:119–124.
117. Katsouyanni K, Touloumi G, Spix C. Short-term effects of ambient sulphur dioxide and particulate matter on mortality in 12 European cities: results from times series data from the APHEA project. *Br Med J* 1997;314:1658–63.
118. Kaul DK, Fabry M E, Costantini F, et al. In vivo demonstration of red cell–endothelial interaction, sickling and altered microvascular response to oxygen in the sickle transgenic mouse. *J Clin Invest* 1995;96(6):2845–53.
119. Kaul DK, Fabry ME, Nagel RL. Microvascular sites and characteristics of sickle cell adhesion to vascular endothelium in shear flow conditions: pathophysiological implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; **86**: 3356–60.
120. Kaul DK, Liu XD, Choong S, et al. Anti-inflammatory therapy ameliorates leukocyte adhesion and microvascular flow abnormalities in transgenic sickle mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004;287:H293–301.
121. Kaul DK, Tsai HM, Liu XD, Nakada MT, Nagel RL, Collier BS. Monoclonal antibodies to $\alpha_v\beta_3$ (7E3 and LM609) inhibit sickle red blood cell-endothelial interactions induced by platelet-activating factor. *Blood* 2000; 95: 368–74.

122. Kaul, D.K., and Hebbel, R.P.. Hypoxia/reoxygenation causes inflammatory response in transgenic sickle mice but not in normal mice. *J. Clin. Invest.* 2000; 106:411–420 (2000)
123. Kelly FJ. Oxidative stress: its role in air pollution and adverse health effects. *Occup Environ Med.* 2003;60:612–616. Donaldson K, Brown DM, Mitchell C, et al. Free radical activity of PM10: iron-mediated generation of hydroxyl radicals. *Environ Health Perspect.* 1997;105(suppl 5):1285–1289
124. Khandoga, A., A. Stampfl, S. Takenaka, H. Schulz, R. Radykewicz, W. Kreyling, and F. Krombach. 2004. Ultrafine particles exert prothrombotic but not inflammatory effects on the hepatic microcirculation in healthy mice in vivo. *Circulation* 109:1320-1325
125. Koenig, W., M. Sund, M. Frohlich, H. Lowel, W. L. Hutchinson, and M. B. Pepys. 2003. Refinement of the association of serum C-reactive protein concentration and coronary heart disease risk by correction for within-subject variation over time. *American Journal of Epidemiology* 158:357-364. 39.
126. Koutrakis, P. Material particulado no ar atmosférico urbano ***In Seminário Internacional: Efeitos da Poluição Atmosférica na Saúde- O Estado da Arte***, São Paulo, 1.997

127. Künzli N, Jerrett M, Mack WJ, et al. Ambient air pollution and atherosclerosis in Los Angeles. *Environ Health Perspect.* 2005; 113:201–6.
128. Künzli N, Tager IB. Air pollution: from lung to heart. *Swiss Med Wkly.* 2005;135:697-702
129. Kwon HJ, Cho SH, Nyberg F, et al. Effects of ambient air pollution on daily mortality in a cohort of patients with congestive heart failure. *Epidemiology.* 2001;12:413– 419.
130. Lancaster JR jr. Reaping of nitric oxide by sickle cell disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 552–3
131. Last JM. *A Dictionary of Epidemiology.* Oxford, New York:Oxford University Press, 1995.
132. Lechleitner, M., Koch, T., Herold, M., Dzien, A., Hoppichler, F., 2000. Tumour necrosis factor-alpha plasma level in patients with type 1 diabetes mellitus and its association with glycaemic control and cardiovascular risk factors. *J. Intern. Med.* 248, 67–76.
133. Lee JT, Kim H, Schwartz J. Bidirectional case– crossover studies of air pollution: bias from skewed and incomplete waves. *Environ Health Perspect.* 2000;108:1107–1111.
134. Lee JT, Schwartz J. Reanalysis of the effects of air pollution on daily mortality in Seoul, Korea: a case– crossover design. *Environ Health Perspect.* 1999;107:633– 636.

135. Levy D, Lumley T, Sheppard L, et al. Referent selection in case–crossover analyses of acute health effects of air pollution. *Epidemiology*. 2001;12:186–192.
136. Levy D, Sheppard L, Checkoway H, et al. A case–crossover analysis of particulate matter air pollution and out-of-hospital primary cardiac arrest. *Epidemiology*. 2001;12:193–199.
137. Lew VL, Bookchin RM. Ion transport pathology in the mechanism of sickle cell dehydration. *Physiol Rev* 2005;85:179–200.
138. LI N , Hao M, Phalen RF, Hinds WC, et al . Particulate air pollutants and asthma. A paradigm for the role of oxidative estresse in PM-induced adverse health effects. *Clin Immunol* 2003;109:250-65.
139. Lin C.A.; Pereira, L.A.A.;Kishi,H.F.; Milanil,R.; Conceição , G.M.S.; Braga, A . L.F.; Sladiva P.H.N. Association between air pollution and cardiovascular admission in São Paulo, Brazil. *Am. J. Resp.Crit. Care Med.*; 1999 v.159; p.A 322..
140. Lin M, Chen Y, Burnett R T, et al. Effect of short-term exposure to gaseous pollution on asthma hospitalisation in children: a bidirectional case–crossover analysis. Research report. *J Epidemiol Community Health*. 2003;57:50–55.
141. Lin M, Chen Y, Burnett RT, et al. The influence of ambient coarse particulate matter on asthma hospitalisations in children: case–crossover and time-series analyses. *Environ Health Perspect*. 2002;110:575–581.

142. Lippmann M. Background on health effects of acid aerosols. *Environ. Health Perspect.* 1989 ; v. 79, p. 3-6,.
143. Lira IM, Gonçalves MS, Braga JA. Clinical, hematological, and molecular characterization of sickle cell anemia pediatric patients from two different cities in Brazil. *Cad Saúde Pública.* 2005; 21(4):1287-1290.
144. Little RJA, Rubin DB. Statistical Analysis With Missing Data. New York: John Wiley; 1987.
145. Lumley T, Levy D. Bias in the case– crossover design: implications for studies of air pollution. *Environmetrics.* 2000 ;11:689 –704.
146. Lumley T, Sheppard L. Assessing seasonal confounding and model selection bias in air pollution epidemiology using positive and negative control analyses. *Environmetrics.* 2000;11:705– 718.
147. Luster, A. D. 1998. Chemokines - Chemotactic cytokines that mediate inflammation. *New England Journal of Medicine* 338:436-445. 44.
148. Maclure M. The case– crossover design: a method for studying transient effects on the risk of acute events. *Am J Epidemiol.* 1991;133:144 –153.
149. Manodori AB, Matsui NM, Chen JY, et al. Enhanced adherence of sickle erythrocytes to thrombin-treated endothelial cells

- involves interendothelial cell gap formation. *Blood* 1998;92:3445–54.
150. Maritim, A.C., Sanders, R.A., Watkins, J.B., 2003. Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: a review. *J. Biochem. Mol. Toxicol.* 17, 24–38.
 151. Marshall RJ, Jackson RT. Analysis of case– crossover designs. *Stat Med.* 1993;12:2333–2341.
 152. McCullagh P, Nelder JA. 1989. Generalized Linear Models. 2nd edition. London:Chapman and Hall.
 153. Mehta P, Mehta J. Circulating platelet aggregates in sickle cell disease patients with and without vaso-occlusion. *Stroke* 1979;10:464–6.
 154. Mittleman MA, Maclure M, Robins JM. Control sampling strategies for case– crossover studies: an assessment of relative efficiency. *Am J Epidemiol.* 1995;142:91–98.
 155. Mohandas N, Evans E. Sickle erythrocyte adherence to vascular endothelium. Morphologic correlates and the requirement for divalent cations and collagen-binding plasma proteins. *J Clin Invest* 1985;76:1605–12.
 156. Monn C, Becker S. Cytotoxicity and induction of proinflammatory cytokines from human monocytes exposed to fine (PM_{2.5}) and coarse particles (PM_{10-2.5}) in outdoor and indoor air. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1999;155:245–252.

157. Morgenstern, H. Ecologic studies in epidemiology: concepts, principles and methods. *Annu. Rev. Public Health.*, v. 16, p. 61-81, 1.995.
158. Morgenstern H . Uses of ecological analysis in epidemiologic research. *Am. J. Public Health.*, v. 72, p. 1336-44, 1.982.
159. Nagel RL, Bookchin RM, Johnson J, et al. Structural bases of the inhibitory effects of hemoglobin F and hemoglobin A2 on the polymerization of hemoglobin S. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979; 76: 670–72.
160. Nagel RL, Steinberg, MH. Genetic variability in sickle cell anemia. In: Steinberg MH, Forget BG, Higgs DR, Nagel RL, eds. *Disorders of hemoglobin: genetics, pathophysiology, clinical management*. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 2001; 117–30
161. Navidi W, Weinhandl E. Risk set sampling for case– crossover designs. *Epidemiology*. 2002; 13:100 –105.
162. Navidi W. Bidirectional case– crossover designs for exposures with time trends. *Biometrics*. 1998; 54:596–605.
163. Neas LM, Schwartz J, Dockery D. A case– crossover analysis of air pollution and mortality in Philadelphia. *Environ Health Perspect*. 1999; 107:629–631.
164. Nel A. Atmosphere: Enhanced: Air Pollution-Related Illness: Effects of Particles. *Science* 2005; 308:804–6.

165. Nemery, B; Hoet, P H M; Nemmar A. The Meuse Valley fog of 1930: an air pollution disaster. *Lancet* 2001; 357: 704-708
166. Nemmar A, Hoet PH, Vanquickenborne B, et al. Passage of inhaled particles into the blood circulation in humans. *Circulation* 2002; 105:411–414.
167. Nemmar A, Vanbilloen H, Hoylaerts MF, et al. Passage of intratracheally instilled ultrafine particles from the lung into the systemic circulation in hamster. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164: 1665–1668.
168. Nightingale JA, Maggs R, Cullinan P, et al. Airway inflammation after controlled exposure to diesel exhaust particulates. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 162:161–166.
169. O'Neil M; Veves A; Zanobetti A; et al. Diabetes Enhances Vulnerability to Particulate Air Pollution- Associated Impairment in Vascular Reactivity and Endothelial Function. *Circulation.* 2005; 111:2913-2920
170. Oberdorster G, Sharp Z, Atudorei V, et al. Extrapulmonary translocation of ultrafine carbon particles following whole-body inhalation exposure of rats. *J Toxicol Environ Health A.* 2002;65:1531–1543
171. Ogami A. The effect of PM10 on atherosclerotic lesions in rabbits. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:A240.

172. Onwubalili JK. Sickle-cell anaemia: an explanation for the ancient myth of reincarnation in Nigeria. *Lancet* 1983; 322: 503–05.
173. Orkin SH, Kazazian HH Jr, Antonarakis SE, et al. Linkage of betathalassemia mutations and beta-globin gene polymorphisms with DNA polymorphisms in human beta-globin gene cluster. *Nature* 1982; 296: 627–31.
174. Perelman N, Selvaraj SK, Batra S, et al. Placenta growth factor activates monocytes and correlates with sickle cell disease severity. *Blood* 2003;102:1506–14.
175. Perutz MF, Rossmann MG, Cullis AF, et al. Structure of haemoglobin: a three-dimensional Fourier synthesis at 5.5Å resolution obtained by x-ray analysis. *Nature* 1960; 185: 416–22.
176. Peters A, Dockery DW, Muller JE, et al. Increased particulate air pollution and the triggering of myocardial infarction. *Circulation*. 2001; 103:2810–2815
177. Peters A, Döring A, Wichmann HE, et al. Increased plasma viscosity during an air pollution episode: a link to mortality? *Lancet*. 1997;349: 1582–1587.
178. Peters A, Perz S, Doring A, Stieber J, KoenigW, Wichmann HE. Increases in heart rate during an air pollution episode. *Am J Epidemiol* 1999; 150:1094–1098.
179. Peters A, Skorkovsky J, Kotesovec F, Brynda J, Spix C, Wichmann He, Heinrich J. Association between mortality and air

pollution in Central Europe. *Environ Health Perspective*. 108: 283-287; 2000.

180. Peters A. Particulate matter and heart disease: Evidence from epidemiological studies. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005;207(2 Suppl): 477–82.
181. Peters, A., Doring, A., Wichmann, H.E., Koenig, W.,. Increased plasma viscosity during the 1985 air pollution episode: a link to mortality? *Lancet* 1997; 349: 1582–1587.
182. Peters, A., Frohlich, M., Doring, A., Particulate air pollution is associated with an acute phase response in men: results from the MONICA-Augsbrug study. *Eur. Heart J*. 2001; 22, 1198–1204.
183. Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, et al. Mortality in sickle cell disease. Life expectancy and risk factors for early death. *N Engl J Med* 1994; 330:1639–44.
184. Platt OS, Thorington BD, Brambilla DJ, Milner PF, Rosse WF, Vichinsky E, Kinney TR: Pain in sickle cell disease. Rates and risk factors. *N Engl J Med* 1991;325:11,
185. Platt OS. Sickle cell anemia as an inflammatory disease. *J Clin Invest* 2000; 106: 337–8
186. Platt OS. Sickle cell anemia as an inflammatory disease. The *Journal of Clinical Investigation*. 2000; Volume 106 ; Number 3: 337-338

187. Pober JS, Cotran RS. The role of endothelial cells in inflammation. *Transplantation* 1990 ;50:537–44
188. Pope CA, Schwartz J, Ransom MR. Daily mortality and PM10 pollution in Utah Valley. *Arch Environ Health*. 1992;47:211–217.
189. Pope CA, Burnett RT, Thun MJ et al. Lung câncer, cardiopulmonarmortality; and long term exposure to fine particulate air pollution. *JAMA* 2002;287:1132-41
190. Pope CA, Burnett RT, Thurston GD, et al. Cardiovascular mortality and long-term exposure to particulate air pollution: epidemiological evidence of general pathophysiological pathways of disease. *Circulation* 2004; 109:71–7.
191. Pope CA. Epidemiology of fine particulate air pollution and human health: biologic mechanisms and who's at risk? *Environ Health Perspective* 108 (suppl 4): 713-723.
192. Pope III, C.A., Burnett, R.T., Thun, M.J., Calle, E.E., Krewski, D., Ito, K., 2002. Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and longterm exposure to fine particulate air pollution. *J. Am. Med. Assoc.* 287, 1132–1141.
193. Pope III, C.A., Dockery, D.W., 1999. Epidemiology of particle effects. In: Holgate, S.T., Samet, J.M., Koren, H.S., Maynard, R.L. (Eds.), *Air Pollution and Health*. Academic Press, London, pp. 673–705.
194. Pope III, C.A., Hansen, M.L., Long, R.W., Nielsen, K.R., Eatough, N.L., Wilson, W.E., Eatough, D.J., 2004. Ambient particulate air

pollution, heart rate variability, and blood markers of inflammation in a panel of elderly subjects. *Environ. Health Perspect.* 112, 339–345.

195. Pope, C. A., R. T. Burnett, G. D. Thurston, M. J. Thun, E. E. Calle, D. Krewski, and J. J. Godleski. 2004. Cardiovascular mortality and long-term exposure to particulate air pollution - Epidemiological evidence of general pathophysiological pathways of disease. *Circulation* 109:71-77. 22
196. Regional Environmental Center - www.rec.org
197. Reiter CD, Gladwin MT. An emerging role for nitric oxide in sickle cell disease vascular homeostasis and therapy. *Curr Opin Hematol* 2003; 10:99–107.
198. Report from the WG Meeting, Bonn, 18-20 October 2005
199. Resnick, H.E., Howard, B.V. Diabetes and cardiovascular disease. *Annu. Rev. Med.* 2002; 53, 245–267.
200. Rice-Evans, C., Omorphos, S.C. & Baysal, E. Sickle cell membranes and oxidative damage. *Biochemical Journal*, 1986; 237, 265–269.
201. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med.* 2000; 342:836–843.

202. Robins J, Pike M. The validity of case– control studies with nonrandom selection of controls. *Epidemiology*. 1990; 1:273–284.
203. Routledge HC, Ayres JG. Air pollution and the Heart. *Occupational Medicine* 2005; 55: 439-447
204. Rückerl R, Ibal-Mulli A, Koenig W, Henneberger A, Woelke G, Cyrys J, Heinrich J, Marder V, Frampton M, Wichmann H. E, Peters A. Air Pollution and Markers of Inflammation and Coagulation in Patients with Coronary Heart Disease.. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*:2006;173 (4): 432-41
205. Salvi S, Blomberg A, Rudell B, et al. Acute inflammatory responses in the airways and peripheral blood after shortterm exposure to diesel exhaust in healthy human volunteers. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:702–709
206. Samet JM, Dominici F, Curriero FC, et al. Fine particulate air pollution and mortality in 20 U.S. cities, 1987–1994. *N Engl J Med* 2000;343:1742–9.
207. Samet JM, Hatch GE, Horstman D, et al. Effect of antioxidant supplementation on ozone-induced lung injury in human subjects. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164:819–825.
208. Samet JM, Zeger SL, Dominici F, et al. The National Morbidity, Mortality, and Air Pollution Study. Part II: Morbidity and mortality

from air pollution in the United States. *Res Rep Health Eff Inst* 2000; 94:5–70; discussion 71–9.

209. Samet, J. Particulate air pollution and mortality: The Philadelphia Story. *Epidemiology*, 1995; v. 6 (editorial), p. 471-73.
210. Samet, J.M., Dominici, F., Curriero, F.C., Coursac, I., Zeger, S.L., Fine particulate air pollution and mortality in 20 US cities, 1987–1994. *N. Engl. J. Med.* 2000. 343; 1742–1749.
211. Sandström T, Stjernberg N, Eklund A, et al. Inflammatory cell response in bronchoalveolar lavage fluid after nitrogen dioxide exposure of healthy subjects: a dose-response study. *Eur Respir J* 1991;4:332–9
212. Schalkwijk, C.G., Poland, D.C., van Dijk, W., Kok, A., Emeis, J.J., Drager, A.M., Doni, A., van Hinsbergh, V.W., Stehouwer, C.D., 1999. Plasma concentration of C-reactive protein is increased in type I diabetic patients without clinical macroangiopathy and correlates with markers of endothelial dysfunction: evidence for chronic inflammation. *Diabetologia* 42, 351–357.
213. Schram, M.T., Chaturvedi, N., Schalkwijk, C., Giorgino, F., Ebeling, P., Fuller, J.H., Stehouwer, C.D., EURODIAB Prospective Complications Study, 2003. Vascular risk factors and markers of endothelial function as determinants of inflammatory markers in type 1 diabetes: the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetes Care* 26, 2165–2173.

214. Schwartz J, Park SK, O'Neill MS, et al. Glutathione-S-transferase M1, Obesity, Statins, and Autonomic Effects of Particles. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;200:412–1698OC
215. Schwartz J. Is the association of airborne particles with daily deaths confounded by gaseous air pollutants? An approach to control by matching. *Environ Health Perspect.* 2004; 112:557–561.
216. Schwartz, J. Particulate air pollution and daily mortality in Detroit. *Environ. Res.* 1.991; v.56, p. 204-13.
217. Schwartz, J. What are people dying of on high air pollution days? *Environ. Res.* 1.994a; v. 64, p. 26-35.
218. Scott, J. The London fog of December, 1.962. *Medical Officer,* 1.963; v. 109, p. 250-2.
219. Seaton A, MacNee W, Donaldson K, Godden D. Particulate air pollution and acute health effects. *Lancet* 1995; 345: 176–178.
220. Seaton, A., A. Soutar, V. Crawford, R. Elton, S. McNerlan, J. Cherrie, M. Watt, R. Agius, and R. Stout. Particulate air pollution and the blood. *Thorax* 1999. 54:1027-1032.
221. Selvaraj SK, Giri RK, Perelman N, et al. Mechanism of monocyte activation and expression of proinflammatory cytochemokines by placenta growth factor. *Blood* 2003; 102:1515–24.
222. Serjeant GR. *Sickle cell disease*. Oxford: Oxford University Press 1985

223. Sheppard, D, A. Saisho, J. A e H.A. Boushey. Exercise increases sulfur dioxide-induced bronchoconstriction in asthmatic subjects. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1981; 123; 486-491
224. Shukla A, Timblin C, BeruBe K, et al. Inhaled particulate matter causes expression of nuclear factor (NF)-kappaB-related genes and oxidantdependent NF-kappaB activation in vitro. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2000; 23:182–187.
225. Shy, C.M.; Goldsmith, J.R.; Hackney, J.D.; Lebowitz, M.D.; Menzel, D.B. Health effects of air pollution. *ATS News* 1.978; v.6, p. 1-63,
226. Sies H. Oxidative estresse II. In: *Oxidants and antioxidants*. London: Academic Press, 1991.
227. SilbergleiT,R; Jancis M. O .; McNamara, R. *Management of sickle cell pain crisis in the emergency Department at Teaching Hospitals. The Journal of Emergency Medicine.* 1999; Vol 17; nº 4; p 625-630.
228. Simeonov V. Environmental History of the Twentieth Century www.pg.gda.pl/chem/CEEAM/Dokumenty/Simeonov/eniron_hist_Simeonov.pdf
229. Solovey A, Lin Y, Browne P, et al. Circulating activated endothelial cells in sickle cell anemia. *N Engl J Med* 1997; 337:1584–90.

230. Sorensen, M., Daneshvar, B., Hansen, M., Dragsted, L.O., Hertel, O., Knudsen, L., Loft, S., 2003. Personal PM_{2.5} exposure and markers of oxidative stress in blood. *Environ. Health Perspect.* 111, 161–166.
231. Sowemimo-Coker SO, Haywood LJ, Meiselman HJ, Francis RB Jr. 1992. Effects of normal and sickle erythrocytes on prostacyclin release by perfused human umbilical cord veins. *Am. J. Hematol.* 40:276–82
232. Steinberg Martin H, Brugnara C Pathophysiological-Based Approaches to Treatment of Sickle Cell Disease *Annu. Rev. Med.* 2003. 54:89–112
233. Stone PC, Stuart J, Nash GB. Effects of density and of dehydration of sickle cells on their adhesion to cultured endothelial cells. *Am J Hematol* 1996; 52:135– 43.
234. Stuart MJ, Setty BN. Hemostatic alterations in sickle cell disease: relationships to disease pathophysiology. *Pediatr Pathol Mol Med* 2001; 20:27–46.
235. Sullivan J, Ishikawa N, Sheppard L, et al. Exposure to ambient fine particulate matter and primary cardiac arrest among persons with and without clinically recognized heart disease. *Am J Epidemiol.* 2003;157: 501–509.
236. Sunyer J, Basagana X, Belmonte J, et al. Effect of nitrogen dioxide and ozone on the risk of dying in patients with severe asthma. *Thorax.* 2002;57:687– 693.

237. Sunyer J, Basagana X. Particles, and not gases, are associated with the risk of death in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Epidemiol*. 2001; 30:1138–1140.
238. Sunyer J, Schwartz J, Tobias A, et al. Patients with chronic obstructive pulmonary disease are at increased risk of death associated with urban particle air pollution: a case– crossover analysis. *Am J Epidemiol*. 2000; 151:50–56.
239. Suwa T, Hogg JC, Quinlan KB, Ohgami A, Vincent R, van Eeden SF. Particulate air pollution induces progression of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:935–42.
240. Tager IB J, Lurmann F, Ngo L, Alcorn S, Künzli N. Effect of Chronic Exposure to Ambient Ozone on Lung Function in Young Adults. *Epidemiology* 2005; 16:751–9.
241. Tao, F., Gonzalez-Flecha, B., Kobzik, L. Reactive oxygen species in pulmonary inflammation by ambient particulates. *Free Radical Biol. Med*. 2003; 35, 327–340.
242. Tomer A, Harker LA, Kasey S, et al. Thrombogenesis in sickle cell disease. *J Lab Clin Med* 2001; 137:398–407.
243. Tsai SS, Goggins WB, Chiu HF, et al. Evidence for an association between air pollution and daily stroke admissions in Kaohsiung, Taiwan. *Stroke*. 2003;34:2612–2616.
244. Tsai SS, Huang CH, Goggins WB, et al. Relationship between air pollution and daily mortality in a tropical city: Kaohsiung, Taiwan. *J Toxicol Environ Health A*. 2003;66:1341–1349.

245. Turhan A, Weiss LA, Mohandas N, Collier BS, Frenette PS. Primary role for adherent leucocytes in sickle cell vascular occlusion: a new paradigm. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 3047–51.
246. Utell, M. J. and M. W. Frampton. 2000. Acute health effects of ambient air pollution: the ultrafine particle hypothesis. *J Aerosol Med.* 2000; 13(4):355-59. 13:355-359.
247. Van den Berg, J.J.M., Kuypers, F.A., Lubin, B.H., Roelofsen, B. & Opden Kamp, J.A.F) Direct and continuous measurement of hydroperoxide-induced oxidative estresse on the membrane of intact erythrocytes. *Free Radical Biology and Medicine*, 1991; 11, 255–261.
248. Varachan R, Frangakis CE. Revealing and addressing length bias and heterogeneous effects in frequency case– crossover studies. *Am J Epidemiol.* 2004;159:596–602.
249. Veronesi B, Oortgiesen M, Carter JD, Devlin RB. Particulate matter initiates inflammatory cytokine release by activation of capsaicin and acid receptors in a human bronchial epithelial cell line. *Toxicol Appl Pharmacol* 1999; 54:106–115.
250. Vines SK, Farrington CP. Within-subject exposure dependency in case– crossover studies. *Stat Med.* 2001;20:3039 –3049.
251. Walters, D.M.; Breysse, P.M.; Wills-Karp, M.; Comparison of effects of various sources os particulate matter on pulmonary

inflammation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1.999; v. 159 (part 2-abstracts), p. A 25.

252. Watson BK. Managing respiratory effects of air pollution. *Australian Family Physician.* Vol 34, nº 12; 1033-1036
253. Wetterstroem, N., Brewer, G.J., Warth, J.A., Mitchinson, A. & Near, K.) Relationship of glutathione levels and Heinz body formation to irreversibly sickled cells in sickle cell anemia. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine.* 1984 ; 103, 589–596
254. Williams, S.B., Cusco, J.A., Roddy, M.A., Johnstone, M.T., Creager, M.A., 1996. Impaired nitric oxide-mediated vasodilation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Am. Coll. Cardiol.* 27, 567–574.
255. *World Health Organization World Health report: reducing risks, promoting healthy life. Geneva: World Health Organization, 2002*
256. *World Health Organization. Air quality guidelines. Available at: www.euro.who.int/air/activities/20050223_4 . Accessed 2 de abril 2006.*
257. Yang CY, Chang CC, Hung-Yi C, et al. Relationship between air pollution and daily mortality in a subtropical city: Taipei, Taiwan. *Environ Int.* 2004;30:519–523.
258. Yang CY, Yong-Shing C, Chiang-Hsing Y, et al. Relationship between ambient air pollution and hospital admissions for

cardiovascular diseases in Kaohsiung, Taiwan. *J Toxicol Environ Health A*. 2004;67:483– 493.

259. Yang Q, Chen Y, Shi Y, et al. Association between ozone and respiratory admissions among children and the elderly in Vancouver, Canada. *Inhal Toxicol*. 2003;15:1297–1308.
260. Yaster M, Kost-Byerly S, Maxwell LG. The management of pain in sickle cell disease. *Pediatric Clinics of North America*. 2000; 47(3):699-710.
261. Yu-Chen Leia, Jing-Shiang Hwangb, Chang-Chuan Chana, Chung-Te Leec, Tsun-Jen Cheng Enhanced oxidative stress and endothelial dysfunction in streptozotocin-diabetic rats exposed to fine particles *Environmental Research* 99 (2005) 335–343
262. Zanobetti, A., Schwartz, J. Are diabetes more susceptible to the health effects of airborne particles? *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2001; 164, 831–833.
263. Zanobetti, A., Schwartz, J., Cardiovascular damage by airborne particles: are diabetes more susceptible? *Epidemiology* 2002; 13, 588–592.
264. Zareba W, Nomura A, Couderc JP. Cardiovascular effects of air pollution: what to measure in ECG? *Environ Health Perspect* 2001; 109(Suppl. 4):533–538.
265. Zennadi R, Hines PC, De Castro LM, et al. Epinephrine acts through erythroid signaling pathways to activate sickle cell

adhesion to endothelium via LW-alpha β 3 interactions. *Blood* 2004; 104:3774–81.