SAMYA DE LARA LINS DE ARAUJO PINHEIRO

CLIMA E MORTALIDADE: UMA ABORDAGEM OBSERVACIONAL ECOLÓGICA NA CIDADE DE SÃO PAULO

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

Programa de Patologia

Orientador:
Prof. Dr. Paulo Hilário Nascimento Saldiva

São Paulo

2013

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Pinheiro, Samya de Lara Lins de Araujo
Clima e mortalidade : uma abordagem observacional ecológica na cidade de São Paulo / Samya de Lara Lins de Araujo Pinheiro. -- São Paulo, 2013.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Programa de Patologia.
Orientador: Paulo Hilário Nascimento Saldiva.

Descritores: 1.Poluição do ar 2.Temperatura ambiente 3.Mortalidade 4.Estudos de séries temporais 5.Ecologia 6.Estudos *cross-over*

USP/FM/DBD-406/13

Ao meu querido super pãe, Murilo Pinheiro.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Paulo Hilário Nascimento Saldiva, meu orientador e mentor, pela oportunidade de desenvolver este trabalho, bem como pelos ensinamentos, apoio, confiança e capacidade de inspirar pessoas sem jamais perder o bom-humor.

À Profa. Dra. Antonella Zanobetti e ao Prof. Dr. Joel Schwartz, meus supervisores do estágio de doutorado no exterior, pelos ensinamentos, atenção, disponibilidade e hospitalidade em sua instituição.

Aos integrantes do Núcleo de Estudos em Epidemiologia Ambiental - NEEA, em especial ao Prof. Dr. Alfésio Luís Ferreira Braga, pela companhia, amizade e apoio para efetivação do estágio de doutorado no exterior; e ao Prof. Dr. Luiz Alberto Amador Pereira pelo apoio, amizade e agradável companhia em sala e congressos. Agradeço imensamente a participação de ambos em minha banca de qualificação com suas brilhantes considerações e discussão de alto nível.

Ao meu marido e parceiro de devaneios matemáticos, José Fernando Caparica Junior, pela paciência, apoio e auxílio em etapas cruciais deste trabalho que exigiram alguém que encarasse programação como lazer.

Às amigas pesquisadoras Dra. Mariana Guimarães, Dra. Micheline Coelho e Camila Villegas, pelo carinho, companhia e por trazerem mais leveza à minha rotina de pesquisa.

À amiga pesquisadora Dra. Serena Fossati, pela companhia, hospitalidade, carinho e principalmente pelo apoio em um dos momentos mais difíceis de minha vida.

Ao Eng. Caio César Fattori, pela disponibilidade e pelo suporte oferecido na utilização dos produtos de seu projeto de tipografia em ambiente $LyX/LaTeX$ na elaboração desta tese.

Ao Prof. Dr. Fábio Luiz Teixeira Gonçalves, um de meus mentores em meteorologia ambiental, por integrar a minha banca de qualificação com contribuições enriquecedoras e pela oportunidade de executar o estágio do Programa de Aperfeiçoamento de Ensino -

PAE em disciplina de graduação de sua responsabilidade, ACA0245-Biometeorologia .

À Profa. Dra. Neli Ortega, que também integrou a banca de meu exame de qualificação, pela disponibilidade e observações pertinentes.

As secretárias do Prof. Dr. Paulo Saldiva, Fátima e Rosana, pela amizade e pelo grande apoio e eficiência na ponte entre orientador e aluno.

A todos os colegas, professores e funcionários do Laboratório de Poluição Atmosférica Experimental do Departamento de Patologia da FMUSP pelo suporte.

A todos os colegas, professores e funcionários da Harvard School of Public Health pelo suporte.

Aos amigos-família pelo incentivo, apoio e compreensão, em especial Naty Silveira.

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES pela bolsa de estudo no país e pela bolsa de estágio de doutorado no exterior.

NORMATIZAÇÃO ADOTADA

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

Referências: adaptado de International *Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver). Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

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

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas

Lista de símbolos

Lista de ilustrações

Lista de listagens

Resumo

Abstract

1 INTRODUÇÃO 1

2 FATORES DE RISCO AMBIENTAIS E EFEITOS NA SAÚDE . 7

2.1 POLUIÇÃO DO AR 10

2.2 TEMPERATURA 11

3 DESENHOS DE ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS AMBIENTAIS: CLIMA E POLUIÇÃO 13

3.1 SÉRIES TEMPORAIS COM UTILIZAÇÃO DE MODELOS ADITIVOS GENERALIZADOS 15

3.2 *CASE-CROSSOVER* 17

4 SÃO PAULO: CLIMA E QUALIDADE DO AR 21

5 OBJETIVOS 25

5.1 OBJETIVO GERAL 27

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS 27

6 METODOLOGIA 29

6.1 POPULAÇÃO DE ESTUDO 31

6.2 DADOS AMBIENTAIS 32

6.2.1 Variáveis meteorológicas 32

6.2.2 Poluentes atmosféricos 32

6.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA 34
6.3.1 Análise tradicional de séries temporais 34
6.3.2 Análise *case-crossover* 35
6.3.3 Análise de modelo bivariado 37

7 RESULTADOS 39
7.1 ANÁLISE DESCRITIVA 41
7.2 ASSOCIAÇÃO POLUENTES E MORTALIDADE 42
7.3 ASSOCIAÇÃO TEMPERATURA E MORTALIDADE 45
7.4 INTERAÇÃO TEMPERATURA X POLUIÇÃO 50

8 DISCUSSÃO 59

9 CONCLUSÃO 69

10 ANEXOS 73
10.1 ANEXO A – APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA DA CAPPESQ . . 75

11 REFERÊNCIAS 77

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CETESB	Companhia de Tecnologia de Saneamento Ambiental
CID-10	Classificação Internacional de Doenças no.10
CONAMA	Conselho Nacional de Meio Ambiente
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HSPH	Escola de Saúde Pública de Harvard
IAG	Instituto de Astronomia, Geofísica e Ciências Atmosféricas
INMET	Instituto Nacional de Meteorologia
MAG	Modelos aditivos generalizados
MLG	Modelos lineares generalizados
OMS	Organização Mundial de Saúde
PRO-AIM	Programa de Aprimoramento das Informações de Mortalidade
RMSP	Região Metropolitana da cidade de São Paulo
SMS	Secretaria Municipal da Saúde
USP	Universidade de São Paulo

LISTA DE SÍMBOLOS

%	percentual
ºC	graus Celsius
NO	Óxido de Nitrogênio
mm	milímetro
MP_{10}	Material Particulado
NO_2	Dióxido de Nitrogênio
O_3	Ozônio
$\mu g/m^3$	micrograma por metro cúbico
μm	micrometro
3-D	Tridimensional

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

1 Rede de estações de monitoramento automática na RMSP - CETESB. São Paulo, 2013. 33

2 Mudança percentual no risco relativo por $10\mu g/m^3$ de aumento na concentração do poluente - mortalidade por doenças cardiovasculares. São Paulo, 1998-2008. 43

3 Mudança percentual no risco relativo por $10\mu g/m^3$ de aumento na concentração do poluente - mortalidade por doenças respiratórias. São Paulo, 1998-2008. 45

4 Funções de alisamento para Temperatura média e intervalo de confiança - MP_{10} - doenças cardiovasculares 46

5 Funções de alisamento para Temperatura média e intervalo de confiança - O_3 - doenças cardiovasculares 47

6 Funções de alisamento para Temperatura média e intervalo de confiança - O_3 - doenças cardiovasculares 47

7 Funções de alisamento para Temperatura média móvel 2 dias e intervalo de confiança - MP_{10} - doenças respiratórias 48

8 Funções de alisamento para Temperatura média móvel 2 dias e intervalo de confiança - NO_2 - doenças respiratórias 49

9 Funções de alisamento para Temperatura média móvel 2 dias e intervalo de confiança - O_3 - doenças respiratórias 49

10 Interação poluente (MP_{10}) - temperatura (tmed) : mortalidade cardiovascular. a) Superfície dose-resposta 3-D; b) Curvas de nível (se é desvio padrão e em preto temos a função ajustada s(temperatura,poluente,graus de liberade)) 52

11 Interação poluente (NO_2) - temperatura (tmed) : mortalidade cardiovascular. a) Superfície dose-resposta 3-D; b) Curvas de nível (se é desvio padrão e em preto temos a função ajustada s(temperatura,poluente,graus de liberade)) 53

12 Interação poluente (O_3) - temperatura (tmed) : mortalidade cardiovascular. a) Superfície dose-resposta 3-D; b) Curvas de nível (se é desvio padrão e em preto temos a função ajustada s(temperatura,poluente,graus de liberade)) 54

13 Interação poluente (MP_{10}) - temperatura (tmedmov2) : mortalidade respiratória. a) Superfície dose-resposta 3-D; b) Curvas de nível (se é desvio padrão e em preto temos a função ajustada s(temperatura,poluente,graus de liberade)) 56

14 Interação poluente (NO_2) - temperatura (tmedmov2) : mortalidade respiratória. a) Superfície dose-resposta 3-D; b) Curvas de nível (se é desvio padrão e em preto temos a função ajustada s(temperatura,poluente,graus de liberade)) 57

15 Interação poluente (O_3) - temperatura (tmedmov2) : mortalidade respiratória. a) Superfície dose-resposta 3-D; b) Curvas de nível (se é desvio padrão e em preto temos a função ajustada s(temperatura,poluente,graus de liberade)) 58

LISTA DE TABELAS

1 Análise descritiva das variáveis selecionadas para o estudo. São Paulo, 1998-2008. 41

2 Correlação de Pearson entre a mortalidade e as variáveis ambientais, 1998 a 2008. 42

RESUMO

Pinheiro SLLA. Clima e mortalidade: uma abordagem observacional ecológica na cidade de São Paulo [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2013.

INTRODUÇÃO: Em um cenário de mudanças climáticas, o delineamento da associação e dos mecanismos de efeito entre fatores de risco ambientais, como temperatura e poluição, e saúde tornou-se foco de diversos estudos epidemiológicos. À medida que a exposição à poluição e às condições meteorológicas ocorre de forma simultânea, além do efeito isolado, devemos buscar compreender a interação entre tais fatores, observando se atuam como modificadores de efeito. O presente estudo caracterizou o efeito da temperatura e da poluição do ar, isolado e sinérgico, na mortalidade, a partir de dados secundários. MÉTODOS: Três tipos de metodologias foram aplicadas para avaliar a associação isolada da temperatura média e da concentração média diária de poluentes (MP_{10}, NO_2, O_3) na mortalidade de indivíduos acima dos 40 anos por doenças cardiovasculares e na mortalidade de indivíduos acima dos 60 anos por doenças respiratórias, na cidade de São Paulo - Brasil entre 1998 e 2008. As estimativas de risco relativo produzidas em análises case-crossover com pareamento temporal bidirecional e com pareamento pelo fator confundidor, i.e. temperatura média ou poluente, foram comparadas aos resultados de uma análise tradicional de séries temporais. Para avaliar o efeito sinérgico entre os fatores de risco, interpretamos representações gráficas de superfícies geradas em modelos bivariados. RESULTADOS: Não foram observadas diferenças entre os resultados das análises case-crossover e da análise de séries temporais. Para mortalidade cardiovascular, estimou-se uma mudança percentual no risco relativo devido a um aumento de 10 $\mu g/m^3$ na concentração do MP_{10} e do NO_2, respectivamente, de 0,85% (0,45-1,25) e 0,26% (0,04-0,48). O aumento percentual no risco de mortalidade respiratória foi de 1,60% (0,74-2,46) e 1,29% (0,46-2,12), respectivamente para MP_{10} e O_3. O efeito da temperatura foi analisado através das funções ajustadas para parametrizar sua relação com a mortalidade. O padrão observado para mortalidade cardiovascular foi de U-shaped. Para mortalidade respiratória foi de J-espelhado, identificando maior risco relativo em temperaturas altas. As análises case-crossover confirmaram que a associação positiva parametrizada para os poluentes não sofre confusão da temperatura, bem como a curva parametrizada para a temperatura não sofre confusão dos níveis de poluentes na análise de séries temporais. As figuras 3D produzidas pelo modelo bivariado ilustraram a dinâmica interativa entre os fatores de risco. O efeito na mortalidade cardiovascular é positivo em baixas concentrações de NO_2 e de O_3 combinadas com baixas temperaturas. A dimensão deste efeito é comparável ao efeito de altas concentrações em altas temperaturas. Para mortalidade respiratória, a combinação dos fatores mostra um padrão intuitivo de simples somatória dos efeitos. CONCLUSÕES: Métodos analíticos, como o método case-crossover, com controles mais intrínsecos do que parametrizações para variáveis confundidoras, produziram estimativas de risco relativo na mortalidade semelhantes às geradas na análise tradicional de séries temporais. A simultaneidade de exposição a diferentes níveis de fatores ambientais, como temperatura e poluição, pode gerar condições de efeito combinado tão preocupantes quanto as previstas para extremas concentrações.

Palavras-chave: Poluição do ar. Temperatura ambiente. Mortalidade. Estudos de séries temporais. Ecologia. Estudos cross-over.

ABSTRACT

Pinheiro SLLA. Climate and mortality: ecological observational approach in Sao Paulo [thesis]. Sao Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2013.

INTRODUCTION : In a climate change scenario, the description of the association and of the pathophysiological mechanisms linking environmental risk factors, such as temperature and air pollution, and health has been the focus in several epidemiological studies. Exposure to air pollution and weather conditions occurs simultaneously, therefore, in addition to the isolated effect, factors interactions and modification effects are key issue. The present study characterized the effect of temperature and air pollution, both isolated and synergistic effects, on mortality, from secondary data. METHODS: Three methods were applied to evaluate the association of average temperature and average daily concentration of pollutants (PM_{10}, NO_2, O_3) on mortality caused by cardiovascular diseases among individuals over 40 years old and on mortality caused by respiratory diseases among individuals over 60 years old, in the city of Sao Paulo - Brazil, from 1998 to 2008 . We compared the estimates of relative risk produced in several case-crossover approaches, time-stratified bidirectional and matched by the confounding factor, i.e. average temperature or pollutant, to the results of a traditional time-series analysis. The risk factors synergistic effect was evaluated by the graphical interpretation of response surfaces generated by bivariate models. RESULTS: No statistical differences were observed between the results from the case-crossover and time-series analyses . The relative risk percent changes for cardiovascular mortality associated with an increase of 10 $\mu g/m^3$ in the 24-h average concentrations of PM_{10} and NO_2 are, respectively, 0.85% (0.45-1.25) and 0.26% (0.04-0.48). The percentage increase in the risk of respiratory mortality was 1.60% (0.74-2.46) and 1.29% (0.46-2.12), respectively, for PM_{10} and O_3. The effect of temperature was analyzed by smooth functions plots. The pattern observed for cardiovascular mortality was U-shaped. For respiratory mortality, the smooth function was J-shaped horizontal flipped, identifying higher relative risk at hot temperatures. The case-crossover analyzes confirmed that the positive association parameterized for pollutants is unlikely to be caused by confounding by temperature, as well as the parametric curve for temperature is unlikely to be caused by confounding by pollutant levels in time-series analysis. The bivariate model surface plots illustrated the dynamic interaction within the risk factors. The effect on cardiovascular mortality is positive at low concentrations of NO_2 and O_3 in combination with cold temperatures. The magnitude of this effect is comparable to the effect of high concentrations at hot temperatures. For respiratory mortality, the combination of risk factors is simple summation of effects, with no effect modifications of the original patterns. CONCLUSIONS: Analytical methods such as case-crossover method, controlled for confounding variables by design, produced estimates of relative risk in mortality similar to those generated in the traditional time-series analysis. The simultaneous exposure to several levels of environmental factors, such as temperature and air pollution, may represent conditions as harmful as the predicted to extreme concentrations, due to the combined effect.

Keywords: Air pollution. Temperature. Mortality. Time series studies. Ecology. Cross-Over Studies

1 INTRODUÇÃO

Os efeitos de fatores ambientais na saúde, como a poluição do ar, temperatura e umidade, têm sido discutidos em diversos estudos[1, 2, 3, 4, 5]. Em 2000, o estudo conduzido por Pope[6] resumiu os mecanismos fisiológicos de efeito das partículas finas na saúde humana. A descrição destes mecanismos de efeito aborda diversos desfechos, como doenças cardiovasculares, respiratórias, do aparelho reprodutivo, dentre outras, e surge como foco de investigação de vários autores[7, 8, 9, 10, 11]. No entanto, estudos epidemiológicos, com base na morbidade e mortalidade, também são realizados e caracterizam-se como forte instrumento para ampliar esta discussão à saúde pública [1, 2].

Podemos assumir que a mudança climática atual influencia a saúde humana através de diversos fatores e uma infinidade de mecanismos. A temperatura do ar revela sua pertinência para saúde pública mesmo em países desenvolvidos. Ondas de extremos de temperatura causam diretamente excedentes de mortes[12, 13, 14]. Estudo conduzido com dados de mortalidade na Catalunha, Espanha, para o período entre 1983 e 2006 revelou um aumento de 19% na mortalidade total diária quando ocorrem três dias consecutivos de extremo calor[15]. Grandes metrópoles como São Paulo, ao passar por períodos intensos e mais duradouros de umidade do ar crítica observam um notável crescimento da sua população frequentadora de emergências hospitalares[16, 17]. Tempestades tropicais, mudanças em padrões pluviométricos causam desde danos estruturais a alterações em regimes de doenças infectocontagiosas[18, 19].

A poluição do ar assume em geral nesta discussão um papel de agente causador da mudança climática. Entretanto, as concentrações atmosféricas de partículas e gases em si estão também associadas a muitos desfechos em saúde[1, 20, 21]. Desfechos estes que podem tornar-se mais fequentes e intensos na população tanto pela ação de agentes

meteorológicos quanto pela qualidade do ar[12, 13, 22]. A morbidade e mortalidade cardiorrespiratórias possuem associação significante com ambos estes fatores.

A caracterização do papel individual de cada fator de risco auxilia na melhor compreensão dos mecanismos, bem como na estruturação de ações de mitigação e controle. Há estudos que focam na descrição da relação entre saúde e poluição, controlando para temperatura[4, 23, 24], enquanto outros, na descrição da relação entre saúde e temperatura, controlando para poluentes[25, 26, 27].

Contudo, à medida que a exposição à poluição e às condições meteorológicas ocorre de forma simultânea, além do efeito individual, devemos buscar compreender a interação entre tais fatores, observando se atuam como modificadores de efeito. A combinação dos riscos pode obedecer padrões simples ou complexos e que podem variar geograficamente. Sua caracterização poderá esclarecer muitos questionamentos ao definir estimativas mais realistas de risco e estabelecer novas diretrizes em saúde pública.

Nas últimas décadas, diferentes metodologias estatísticas foram aplicadas para avaliar o efeito de fatores de risco ambientais na saúde. Estudos epidemiológicos ecológicos mostraram-se como alternativas rápidas e eficientes para retratar o cenário em diversas regiões do mundo[28, 29]. Os resultados destes estudos motivam a articulação de pesquisas mais detalhadas, além de influenciar o delineamento de políticas públicas de investimentos e desenvolvimento locais e mundiais[30, 31].

Os Modelos lineares generalizados (MLG) e Modelos aditivos generalizados (MAG) são amplamente aplicados em estudos de séries temporais por permitirem a representação das complexas relações entre os desfechos de saúde e variáveis independentes, que nem sempre são lineares, bem como a representação de variáveis confudidoras e sazonalidade[32, 33, 34]. Recentemente, a metodologia típica de estudos *case-crossover* tornou-se interessante para estudos ecológicos e não de base individual, permitindo controlar para variáveis temporais naturalmente pelo desenho de estudo, através do pareamento de dias casos com dias controles dentro do mesmo mês e dia da semana[35, 36].

O presente estudo utiliza a metodologia *case-crossover* com diferentes tipos de pareamento casos-controles para estimar o efeito da poluição do ar e da temperatura na mortalidade por doenças cardiovasculares e respiratórias em determinada faixa etária da população da cidade de São Paulo, buscando caracterizar melhor o efeito individual de cada fator de risco não por parametrizações, mas por controles intrínsecos ao desenho de estudo. A metodologia tradicional de séries temporais também foi aplicada para comparação de resultados. O efeito sinérgico entre poluição e temperatura foi analisado através de uma abordagem gráfica de termos de interação entre as variáveis. Foram utilizados modelos bivariados em regressão de Poisson para séries temporais.

2 FATORES DE RISCO AMBIENTAIS E EFEITOS NA SAÚDE

A interação do homem com o ambiente em seu entorno promove a sua exposição a diversos agressores, naturais ou resultantes da atividade antropogênica. No mundo moderno, após a industrialização, foi notável o aumento na diversidade de substâncias e de vias de exposição. No século XX, episódios como os ocorridos na Bélgica[37] e em Londres[38] evidenciaram a magnitude dos efeitos adversos à saúde causado pela poluição atmosférica em curto prazo. Décadas de pesquisa confirmaram a associação positiva entre poluição do ar e saúde e descreveram muitos dos mecanismos fisiopatológicos de ação[39].

Este conhecimento embasou a articulação de regulamentações, medidas de controle e mobilização de agências internacionais comprometidas na melhoria da qualidade do ar[40]. Assim, nos últimos 20 anos, observamos uma considerável redução nos níveis de concentração de poluentes na atmosfera. Contudo, estudos epidemiológicos ainda apontam para uma associação positiva entre os atuais níveis de poluição e morbimortalidade. Além disto, atualmente, inserida na discussão de mudança climática mundial, a poluição atmosférica recebe atenção também por seu papel como forçante positiva do fenômeno, causando efeitos indiretos e diretos à saúde do homem contemporâneo[41].

O relato de ocorrências mais frequentes de eventos extremos de chuva, altas temperaturas e baixa umidade relativa atentou a comunidade científica para estes outros fatores de risco ambiental naturais, que sofrem influência antropogênica e podem estar altamente correlacionados com as concentrações de poluentes. Os estudos epidemiológicos passaram também a observar a associação de variáveis meteorológicas com diversos desfechos em saúde[3, 22, 33, 42, 43] aplicando metodologias semelhantes às de estudos sobre poluição, em geral focando no efeito agudo da exposição.

Esta sessão resume alguns dos principais achados sobre o efeito da poluição do ar e da temperatura na saúde cardiovascular e respiratória.

2.1 POLUIÇÃO DO AR

A composição da poluição do ar de uma localidade depende dos tipos de fontes ali presentes e das condições meteorológicas que podem favorecer a formação de poluentes secundários ou a dispersão. O efeito adverso à saúde dependerá desta composição, concentração e tempo de exposição. Apesar de constantemente ser pauta de discussões de regiões urbanizadas, a poluição do ar é tema preocupante em regiões rurais e não industrializadas devido ao intenso uso de queimadas na agricultura e combustíveis fósseis em ambiente domiciliar para aquecimento e cocção de alimentos. Contudo, é nos grandes centros urbanos que estudiosos encontram amplas condições para analisar o efeito da poluição na população: altas concentrações, grande número de indivíduos e maior probabilidade de existência de monitoramento de poluentes e de registros de informações de saúde.

O material particulado é a parcela da poluição atmosférica composta por partículas líquidas e sólidas em suspensão. Sua composição apresenta grande variabilidade, e suas principais fontes em centros urbanos são o solo, indústrias e veículos automotores. É classificado de acordo com o seu diâmetro aerodinâmico que está diretamente relacionado à profundidade que penetra do sistema respiratório humano. O material particulado com diâmetro aerodinâmico menor que 10 μm atinge as vias aéreas superiores, enquanto o menor do que 2,5 μm atinge vias mais profundas como os alvéolos.

Dentre a parcela gasosa da poluição do ar, destacamos os óxidos de nitrogênio e o gás ozônio (O_3). Os óxidos de nitrogênio são formados em processos de combustão, e.g. veículos automotores. O Óxido de Nitrogênio (NO) é gás precursor do ozônio, e sob luz solar transforma-se em Dióxido de Nitrogênio (NO_2), gás altamente corrosivo. O O_3 é

um poluente secundário de alto poder oxidativo, que em conjunto com o NO_2 produz o *smog* fotoquímico (névoa castanha que prejudica a visibilidade). Estes gases são capazes de provocar lesões nas células das mucosas e, tal como o material particulado, atingir porções mais distas das vias aéreas[39, 40].

A poluição atmosférica está associada com desfechos dos mais diversos, a exemplo de desfechos gestacionais[10, 44], mas os efeitos adversos no sistema cardiovascular e respiratório humano são os mais recorrentes na literatura[20, 31, 45, 46]. Todos os indivíduos expostos à poluição podem sofrer os efeitos adversos. Contudo, a Organização Mundial de Saúde em seu *Air Quality Guidelines – Global Update 2005*[40] organizou grande parte do conhecimento sobre tal temática e evidenciou a necessidade de maior preocupação com crianças e idosos, em termos de saúde pública. Este risco mais elevado já foi observado em estudos no Brasil e América Latina[34, 47]. No Chile, dados de mortalidade de 1997 a 2003 apontam idosos como mais susceptíveis a morrer devido à exposição à poluição do ar do que indivíduos até 65 anos[48].

Estresse oxidativo e condições inflamatórias sistêmicas são desencadeadas pela exposição à poluição atmosférica, e levam ao dano celular. Isto pode ocorrer diretamente no sistema respiratório, levando a desfechos como asma, redução da função pulmonar até câncer pulmonar. Uma vez que a poluição penetrou na corrente sanguínea, parâmetros sanguíneos como plaquetas e viscosidade podem ser alterados, e a probabilidade de ocorrência de desfechos cardiovasculares, cerebrais e do aparelho reprodutivo é maior[1].

2.2 TEMPERATURA

Historicamente a temperatura sempre foi tratada como fator de confusão na relação entre poluição e saúde. Entretanto, o apelo da mudança do clima levou a uma mudança de paradigma na comunidade científica, que passou a avaliar a variável como fator de risco e como modificador do efeito da poluição.

A associação entre altas e baixas temperaturas e diversos desfechos em saúde é constantemente reforçada na literatura[3, 12, 49], principalmente em morbimortalidade cardiovascular. Os padrões de associação relatados possuem formas diversas com formas de letra U, V e J, indicando, respectivamente, maiores efeitos em extremas temperaturas, comportamento linear a partir de uma temperatura ótima para o lado frio e para o lado quente e efeito em apenas uma das extremidades[12, 14]. Em um estudo utilizando dados de mortalidade (de 1986 a 1993) de 12 cidades americanas foi detectado um aumento nas mortes por infarto do miocárdio em dias quentes[50]. Medina-Ramón e colaboradores[51] atentaram para a maior susceptibilidade de idosos a extremos quentes de temperatura. A onda de calor que afetou a França em 2003 resultou em um surto de mortes excessivas (15.000); casos de complicações cardiovasculares e de idosos foram levantados como mais expressivos[52]. No Brasil, o padrão de efeito relatado é U-*shaped* na mortalidade de idosos entre 1996 e 2000, com um efeito mais acentuado para o lado frio da relação, concordando com o aumento nas taxas de mortalidade cardiovascular desta faixa etária observado no inverno[53].

Os mecanismos de efeito passam principalmente por alterações no sistema circulatório e na composição sanguínea. A exposição a altas temperaturas aumentou a contagem de glóbulos vermelhos e plaquetas, bem como a viscosidade do sangue, em ratos[54]. Estudo alemão de painel conduzido com 274 indivíduos[55], avaliou a associação de marcadores sanguíneos inflamatórios com a temperatura atmosférica e identificou diferenças significativas em populações potencialmente mais susceptíveis, como obesos.

Baixas temperaturas impõem ao corpo um estresse térmico, causando vasoconstrição, aumento da pressão arterial e liberação de marcadores inflamatórios, contribuindo para a ocorrência de trombose arterial. Idosos são a população mais susceptível, principalmente aqueles com espessamento e rigidez nas artérias de grande e médio calibre, como as coronárias[56, 57, 58].

3 DESENHOS DE ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS AMBIENTAIS: CLIMA E POLUIÇÃO

Estudos observacionais ecológicos são desenhos dominantes em estudos epidemiológicos de poluição do ar. Combinam-se dados de diferentes fontes, muitas vezes secundárias que foram recolhidos para outros fins. Uma vez com os dados em mãos, são estratégias de estudo de fácil aplicação e reprodutibilidade[59]. Coortes prospectivas, estudos de painel e estudos caso-controle são conduzidos muitas vezes após um relato inicial de associação entre fator de risco e saúde em estudo observacional ecológico. Além disto, é possível reaplicar a metodologia após um período ou implementação de política pública para detectar a evolução da associação e a eficiência das medidas.

Tradicionalmente, a metodologia de séries temporais é aplicada à combinação de registros rotineiros das agências ambientais, em geral de monitoramento fixo de poluentes atmosféricos e variáveis meteorológicas, com dados de saúde de base populacional como mortalidade ou internações. O método possui desvantagens, e assim é constante a busca por alternativas igualmente simples e eficientes de abordagem dos dados.

3.1 SÉRIES TEMPORAIS COM UTILIZAÇÃO DE MODELOS ADITIVOS GENERALIZADOS

Em estudos epidemiológicos ecológicos a abordagem de séries temporais foi amplamente aplicada nas últimas décadas, principalmente na avaliação do efeito agudo[34, 46, 49, 50]. Tal metodologia permite, ao utilizar dados agregados de morbidade e mortalidade, associar dados de contagens de desfechos em saúde que variam temporalmente com exposições a diferentes agressores ambientais que também possuem variabilidade temporal.

A amostra é grande, e o poder estatístico desejado é comumente alcançado. Con-

tudo, introduzimos um erro na análise uma vez que a exposição utilizada não é a exposição individual. Nesta metodologia fatores de confusão da associação de interesse devem ser controlados por parametrizações, funções inseridas na modelagem. A definição da estrutura destas funções fica a cargo do usuário ou de métodos iterativos.

Modelos lineares generalizados (MLG) e modelos aditivos generalizados (MAG) são aplicados permitindo uma diversidade de representações das relações entre o indicador de saúde e as variáveis explicativas. Em modelos do tipo MLG, tais relações podem ser assumidas como lineares e com estruturas mais complexas, ainda que paramétricas, como polinômios e *natural-cubic-splines*[60].

Uma das principais vantagens de se optar pelo uso de modelos do tipo MAG é de que não é necessário definir a priori estas relações e estruturas[61]. Utilizando ferramentas iterativas é possível defini-las.

Dados de contagem como os de mortalidade possuem distribuição de probabilidades do tipo Poisson. Assim, em séries temporais utilizamos modelos de regressão de Poisson, com função *link* logarítimica. A equação 1 representa uma simplificação do modelo de regressão de Poisson com MAG considerando associação linear para o poluente, na qual Y_t é o número de casos no dia t, $E(Y_t)$ é a esperança do número de casos no dia t, α é o *baseline*, β é o coeficiente da concentração X do poluente, s(conf) indica função *spline* (ou outra função de alisamento) ajustada a variáveis confundidoras como umidade, temperatura, feriados, s(dias transcorridos) é função para ajustar sazonalidade e autocorrelação, γ é vetor de coeficientes para as variáveis categóricas para dias da semana DOW, e ε representam os resíduos do modelo.

$$log\left(E\left(Y_t\right)\right) = \alpha + \beta.X + \sum s(conf) + s(diastranscorridos) + \gamma DOW + \varepsilon_t \qquad (1)$$

No caso do poluente, para uma estimativa de risco relativo utilizamos o $\log(\beta.\rho)$, onde ρ é um acréscimo na concentração como 10 $\mu g/m^3$ ou intervalo interquartil. Para

análise de alguma variável confundidora, como temperatura é possível analisar graficamente a função ajustada por métodos iterativos que visam a minimização dos resíduos, como critério de informação de Akaike[62]. Após a definição dos graus de liberdade pelo método iterativo, podemos optar pelo uso *natural-cubic-splines* para tais funções.

Ao utilizarmos modelos aditivos generalizados, é possível inserir também termos de interação entre variáveis explicativas (equação 2). Esta representação pode ser feita com função de alisamento do tipo *spline* ou *loess*: s(fator1,fator2) ou lo(fator1,fator2). O efeito isolado de cada fator deve ser retirado e o controle para sazonalidade, dias da semana e outros fatores de confusão como umidade relativa devem ser mantidos[63, 64].

$$log\left(E\left(Y_t\right)\right) = \alpha + s(fator1, fator2) + \sum s(conf) + s(diastranscorridos) + \gamma DOW + \varepsilon_t \tag{2}$$

Este termo interativo pode ser representado como uma superfície dose-resposta. A representação gráfica não oferece uma estimativa prática e de fácil interpretação, mas auxilia na identificação de modificações no efeito de cada fator e na definição de novas estratégias na construção dos modelos.

3.2 *CASE-CROSSOVER*

A abordagem de séries temporais, mesmo com a utilização de modelos mais versáteis como os modelos aditivos generalizados, exige que algumas suposições sejam consideradas, como independência das variáveis explicativas. Contudo, no caso de séries temporais com parâmetros meteorológicos e de qualidade do ar, sabemos que estas variáveis não são realmente independentes, bem como tem variabilidade temporal. Assim, ao inserirmos no modelo termos de associação da sazonalidade, da meteorologia e do poluente, possíveis interações ou variabilidades podem estar alocadas no termo errado.

A metodologia *case-crossover* tempo-estratificada surgiu como alternativa em estu-

dos ecológicos à tradicional abordagem de séries temporais. Em 1991, foi introduzido na epidemiologia o delineamento *case-crossover*. Este tipo de tratamento estatístico é uma variação do design caso-controle ideal para o estudos dos efeitos de exposições transientes em eventos agudos[65]. O argumento desta metodologia é que, se há exposições desencadeantes, essas exposições devem ocorrer com maior freqüência ou serem maiores durante um período imediatamente anterior ao aparecimento de uma doença do que em igual período mais distante. Baseado em amostras que apenas são casos, compara-se a exposição dos indivíduos em um certo período imediatamente antes do caso definido como evento (componente caso – período de risco) com a exposição do indivíduo em outros momentos (componente controle – período de controle – janela de referência). Assim, é possível controlar diversos fatores não variáveis em curto-prazo associados ao indivíduo (biotipo, dieta, hábitos, etc). Coletando este tipo de informação de diversos casos é possível testar a coerência das relações entre doença e exposição.

Maclure propôs originalmente que apenas intervalos anteriores ao intervalo em que o evento ocorre poderiam ser utilizados[65]. Greenland e Navidi apontaram que esta escolha produzia uma estimativa da medida de associação com viés na presença de uma tendência secundária temporal[35, 66]. Como alternativa, Navidi[35] propôs a metodologia *full-stratum* em que todos os outros intervalos que não o do evento podem ser utilizados como referência. Batenson e Schwartz[67] sugeriram a janela de referência simétrica bidirecional que utiliza intervalos de controle equidistantes logo anteriores e posteriores ao evento, controlando o viés induzido por padrões de longo prazo e tendências sazonais.

A regressão logística condicional, proposta por Batenson e Schwartz[67], é o método de tratamento dos dados tipicamente utilizado para comparar casos e controles, produzindo uma medida de associação representativa. No caso de estudos de base populacional, a contagem diária do desfecho em saúde é utilizada como peso na regressão. Compara-se a exposição do dia em questão com a exposição em dias no mesmo mês e dia da semana. É o que vamos chamar de pareamento temporal. O controle para sazonalidade e

outras tendências temporais de curto prazo é garantido pelo próprio desenho de estudo, através do pareamento. As outras variáveis explicativas como os fatores meteorológicos e os poluentes podem ser consideradas nos modelos com termos paramétricos, considerando associação linear ou não com o desfecho. Outros tipos de pareamento podem ser utilizados caracterizando padrões diferentes de controle[68].

Para ilustrar temos a equação da representação da verossimilhança condicional (3), utilizada para calcular a estimativa U do risco relativo associado ao coeficiente β[69]. Z é a exposição, i é o caso no tempo t e janela de controles W_i. Esta estimativa pode ser diretamente gerada por pacotes estatísticos como pela função COXPH no software R, bastando apenas definir previamente casos e respectivos controles no banco de dados de acordo com o pareamento de interesse.

$$U(\beta) = \sum_{i=1}^{n} \left[Z_{it_i} - \sum_{t \varepsilon W_i} \frac{Z_{it} e^{\beta X_{it}}}{\sum_{s \varepsilon W_i} e^{\beta X_{is}}} \right] \tag{3}$$

4 SÃO PAULO: CLIMA E QUALIDADE DO AR

São Paulo tem cerca de 11 milhões de habitantes (53% mulheres, 29% acima de 45 anos de idade), distribuídos em cerca de 1.500 km^2[70]. Esta cidade está localizada na região Sudeste do Brasil, a 770 m de altitude e a cerca de 60 km de distância do oceano. Mostra-se como a mais populosa da América Latina e principal centro financeiro e corporativo do país. O número de veículos registrados na cidade atingiu 7.000.000 em 2011[71], e, adicionado à frota flutuante da Região metropolitana, é a principal fonte de poluição atmosférica da cidade.

Seu clima é típico de regiões subtropicais, com um inverno seco (junho-agosto) e um verão úmido (dezembro-março). Seus registros climatológicos revelam que os valores mínimos de temperatura diária mensal médio e umidade relativa do ar ocorrem em julho e agosto, 16 ºC e 74%, respectivamente, e a precipitação mínima mensal acumulada ocorre em Agosto (35 mm). O valor máximo de temperatura diária mensal médio ocorre em fevereiro (22,5 ºC) e o valor máximo mensal médio de umidade relativa diária ocorre de dezembro a janeiro e de março a abril (80%). O valor máximo mensal de precipitação acumulada ocorre em fevereiro (255 mm). Esses valores são resultados da climatologia do Instituto Nacional de Meteorologia (INMET) para o período entre 1960 a 1990[72].

A principal fonte de poluição é automotiva. Entre final da década de 90 e anos 2000, confirmou-se a tendência de queda nas concentrações de poluentes, inclusive do material particulado. Contudo, ultrapassagens dos padrões estabelecidos pela legislação nacional[73] foram relatadas, principalmente em períodos desfavoráveis à dispersão de poluentes.

O ozônio, por sua vez, passou a chamar atenção dos órgão reguladores pelas constantes ultrapassagens do padrão. Por sua natureza secundária, controles e ações específicas

voltadas aos seus precursores, os Óxidos de Nitrogênio, de origem principal automotiva, foram o foco das políticas de controle e monitonamento do período[74].

5 OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GERAL

Caracterizar o efeito da temperatura e da poluição do ar, isolado e sinérgico, na mortalidade de indivíduos acima dos 40 anos por doenças cardiovasculares e na mortalidade de indivíduos acima dos 60 anos por doenças respiratórias a partir de dados secundários na cidade de São Paulo.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Estimar alteração no risco relativo da mortalidade específica para cada fator agressor (Temperatura; Material Particulado com diâmetro aerodinâmico menor que 10 μm (MP_{10}); Dióxido de Nitrogênio (NO_2) e Ozônio (O_3)) utilizando uma metodologia tradicional de séries temporais.
- Estimar alteração no risco relativo da mortalidade específica para cada fator agressor (Temperatura; MP_{10}; NO_2 e O_3) utilizando uma metodologia *case-crossover*, estratificada temporalmente.
- Estimar alteração no risco relativo da mortalidade específica para cada poluente (MP_{10}; NO_2 e O_3) utilizando uma metodologia *case-crossover*, estratificada por tempo e temperatura.
- Estimar alteração no risco relativo da mortalidade específica para temperatura utilizando uma metodologia *case-crossover*, estratificada por tempo e poluente.
- Caracterizar interação entre poluentes e temperatura na alteração no risco relativo da mortalidade.

6 METODOLOGIA

O presente estudo epidemiológico ecológico baseou-se na aplicação de diferentes tratamentos estatísticos a uma série temporal de dados secundários para o período de 1998 a 2008. Estas análises estatísticas foram conduzidas no Laboratório de Poluição Atmosférica Experimental da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), em parceria com o Departamento de Epidemiologia Ambiental da Escola de Saúde Pública de Harvard (HSPH), onde a aluna participou de estágio de doutorado no exterior, sob supervisão dos pesquisadores Prof. Dr. Joel Schwartz e Profa. Dra. Antonella Zanobetti.

O projeto de pesquisa foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq), da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, conforme protocolo nº 0605/08 (Anexo A).

O estágio de doutorado no exterior foi financiado pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) (Processo BEX: 4965/10-8).

6.1 POPULAÇÃO DE ESTUDO

O Programa de Aprimoramento das Informações de Mortalidade (PRO-AIM) do Município de São Paulo foi criado pela Prefeitura em 1989 com o objetivo de fornecer as informações de mortalidade necessárias ao diagnóstico de saúde, a vigilância epidemiológica e a avaliação dos serviços de saúde. Este programa é coordenado pela Secretaria Municipal da Saúde (SMS) e nos forneceu a base de dados de mortalidade[75].

Os dados diários de mortalidade foram selecionados através da causa básica definida segundo a Classificação Internacional de Doenças no.10 (CID-10) [76]. Selecionamos para o período entre 1998 e 2008, dados de mortalidade com causas respiratórias (CID-

10-X), em pessoas acima de 60 anos, e com causas cardiovasculares (CID-10-IX), em pessoas acima de 40 anos.

6.2 DADOS AMBIENTAIS

6.2.1 Variáveis meteorológicas

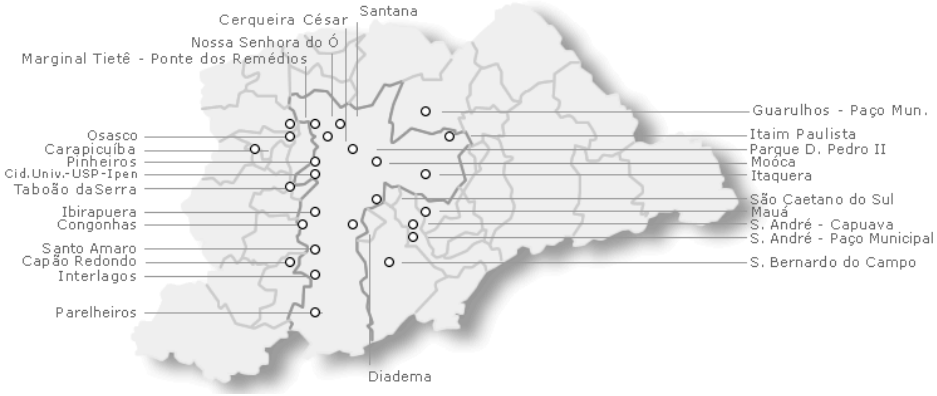
Os parâmetros meteorológicos foram fornecidos pela Estação Meteorológica do Instituto de Astronomia, Geofísica e Ciências Atmosféricas (IAG) da Universidade de São Paulo (USP). Esta estação encontra-se registrada junto à Organização Meteorológica Mundial sob o número 83004. Localiza-se na região Sul da cidade de São Paulo, no Parque de Ciência e Tecnologia da Universidade de São Paulo. Diversos estudos epidemiológicos conduzidos na cidade de São Paulo utilizam esta fonte de dados graças a seu extenso registro, sua consistência e confiabilidade.

Para os 11 anos estudados foram utilizados dados diários de temperatura mínima (ºC), temperatura máxima (ºC), temperatura média (ºC) e umidade relativa mínima (%).

6.2.2 Poluentes atmosféricos

Os dados de qualidade do ar foram fornecidos pela Companhia de Tecnologia de Saneamento Ambiental (CETESB). Atualmente a agência possui uma extensa rede de monitoramento automático de qualidade do ar composta por 26 estações na Região Metropolitana da cidade de São Paulo (RMSP) como mostra a Figura 1.

Entretanto nem todas estavam operando no período de estudo, bem como medindo os mesmos poluentes. Assim, para o período de estudo foram utilizadas médias diárias de Material particulado com diâmetro menor que 10 μm (MP_{10}) nas estações Diadema, Santana, Centro, São Miguel Paulista e Pinheiros; de Dióxido de Nitrogênio (NO_2) nas



FONTE: CETESB, 2013[77].

Figura 1 - Rede de estações de monitoramento automática na RMSP - CETESB. São Paulo, 2013.

estações Centro e Pinheiros; e de Ozônio (O_3) nas estações Diadema, Santana, São Miguel Paulista e Pinheiros.

A métrica utilizada em nossas análises para o O_3, assim como para os outros poluentes, foi a média de 24 horas. Esta não é a métrica recomendada para comparar os padrões de níveis de concentração recomendados pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e pelo Conselho Nacional de Meio Ambiente (CONAMA). Entretanto, as séries diárias diferiam muito na disponibilidade de dados, então optamos pela métrica menos específica ao invés, por exemplo, da máxima horária.

Na modelagem para a informação de cada poluente foram calculadas médias aritméticas diárias dos dados das estações obedecendo um mínimo de três dados disponíveis para MP_{10}, um dado disponível para NO_2 e dois dados disponíveis para O_3. Caso não houvessem informação suficiente para o cálculo das médias, o dado foi considerado indisponível. Tal protocolo resultou em uma exclusão da análise de 553 dias para MP_{10}, 44 para NO_2 e 553 dias para O_3.

6.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Inicialmente, foi realizada uma análise descritiva de todas as variáveis para caracterizar o contexto da análise. Medidas de tendência central e de dispersão foram calculadas uma vez que todas as variáveis selecionadas são quantitativas. Os valores de correlação de Pearson entre os dados de mortalidade e os dados ambientais foram calculados para uma descrição inicial da associação entre tais variáveis.

Para aprofundar a investigação do efeito dos parâmetros ambientais na mortalidade, tanto específicos quanto sinérgicos, foram utilizadas 3 metodologias estatísticas principais: análise tradicional de séries temporais com regressão de Poisson em modelos aditivos generalizados, análise *case-crossover* com regressão logística condicional, análise de modelo bivariado. Todas as análises foram executadas utilizando o software R (versão 3.0.2)[78] e foi adotado nível de significância menor ou igual que 0,05 em todas as análises estatísticas.

6.3.1 Análise tradicional de séries temporais

Nesta fase da análise, utilizamos uma regressão de Poisson em modelos aditivos generalizados, determinando de forma iterativa a melhor estrutura, linear ou não, para representar as associações entre a contagem de mortalidade e as variáveis ambientais e para definir o melhor controle para sazonalidade e tendência de longo prazo. Foram testadas diferentes defasagens para as variáveis explicativas pois existem evidências de associação defasada[23, 33]. A escolha da estrutura do modelo mais adequada, isto é, quais parâmetros meteorológicos, defasagens e que tipo de funções ajustadas deveriam ser utilizados, baseou-se na minimização do critério de informação de Akaike[62] e na maximização da explicação da variabilidade do modelo.

A sazonalidade foi controlada com a inclusão de função não paramétrica do tipo

spline para uma variável de dias transcorridos. Outras tendências temporais foram controladas introduzindo no modelo variáveis para dia da semana e feriado.

Para a representação das condições meteorológicas, foram testadas todas as variáveis disponíveis, respectivas defasagens e médias móveis de até sete dias. A umidade relativa mostrou-se com forte relação linear, assim foi realocada no modelo como termo paramétrico linear. A temperatura média do respectivo dia mostrou-se como melhor métrica para avaliar a associação da temperatura com a mortalidade com causa cardiovascular, enquanto a média móvel de dois dias da temperatura média foi escolhida para o modelo em mortalidade respiratória. Após análise dos termos não paramétricos, funções de alisamento *cubic-natural-spline* com quatro graus de liberdade foram eleitas como estruturas para as variáveis de temperatura selecionadas, permitindo melhor comparação com os resultados das outras análises.

Foi assumida associação linear entre poluentes e mortalidade[68, 79]. Após teste de defasagens e médias móveis, utilizamos os valores dos respectivos dias para o MP_{10} e NO_2, média móvel de dois dias para o O_3 no modelo de mortalidade cardiovascular, e cinco dias de defasagem ($lag5$) para o O_3 no modelo de mortalidade respiratória.

Para estimar o efeito dos poluentes na mortalidade foram calculadas as mudanças percentuais no risco relativo devido a um incremento de 10 $\mu g/m^3$ na concentração bem como seus intervalos de confiança. Para estimar a associação dose-resposta entre mortalidade e a temperatura extraímos dos modelos a função ajustada, e representamos em gráficos de mudança percentual no risco relativo em função da métrica de temperatura escolhida.

6.3.2 Análise *case-crossover*

O presente estudo propôs três tipos de pareamento diferentes para analisar com mais rigor a associação entre mortalidade e poluição e entre mortalidade e temperatura. Além

do pareamento temporal, utilizamos o pareamento temporal-temperatura, no qual os dias controles foram selecionados no mesmo mês com temperatura semelhante, 1ºC acima ou abaixo do valor de temperatura arredondado do dia caso. Assim, o controle para sazonalidade e temperatura são garantidos. Termos para a associação do poluente, umidade e dias da semana devem então ser considerados no modelo, através de parametrização adequada[68]. A terceira abordagem utilizou o pareamento temporal-poluente, em que, analogamente ao pareamento temporal-temperatura, os dias controles são selecionados no mesmo mês com concentração do poluente semelhante. Em nosso estudo utilizamos uma janela de pareamento de 2 $\mu g/m^3$ para o valor arredondado da concentração do poluente. Neste caso além de termos paramétricos para a umidade e dias da semana, a temperatura também deve ser considerada no modelo. Para efeitos de comparação com a metodologia de séries temporais, a função ajustada foi do tipo *natural-cubic-spline* com quatro graus de liberdade.

A estimativa de efeito calculada para os pareamentos temporal e temporal-temperatura para os poluentes foi a alteração percentual no risco relativo devido a um incremento de 10 $\mu g/m^3$ na concentração bem como seus intervalos de confiança, assumida uma associação linear. O efeito da temperatura no mortalidade foi analisado nos pareamentos temporal e temporal-poluente através da extração e representação gráfica da função ajustada, similar à análise de série temporal.

As defasagens e médias móveis escolhidas para os modelos de série temporal foram aplicadas nas análises *case-crossover*. Temperatura média e concentrações do dia corrente para MP_{10} e NO_2, e média móvel de dois dias para O_3 foram utilizadas no pareamento e controle nas análises de mortalidade cardiovascular; média móvel de dois dias da Temperatura média diária e concentração do dia corrente para MP_{10} e NO_2, e com defasagem de cinco dias para o O_3 nas análises de mortalidade respiratória.

6.3.3 Análise de modelo bivariado

Esta análise é uma extensão da análise de séries temporais executada anteriormente, em busca de uma visualização do efeito sinérgico da temperatura e poluição na mortalidade. O presente estudo representou a interação dos fatores de interesse através de uma função do tipo *spline* no modelo obtido na análise por séries temporais. A análise da interação entre poluente e temperatura foi feita utilizando-se gráficos de superfície tridimensional de dose-resposta (gráfico 3-D) que ilustram mudanças no risco relativo dependentes tanto da temperatura quanto do poluente[64]. A análise das curvas de nível destas superfícies, que representam parte da informação do gráfico 3-D de forma simplificada, complementou tal abordagem.

7 RESULTADOS

7.1 ANÁLISE DESCRITIVA

Os resultados ilustrados nesta seção resumem apenas as variáveis efetivamente utilizadas nas análises. Para os 11 anos abordados no estudo, nem todos os 4018 dias disponíveis na série dos dados de mortalidade e de meteorologia foram analisados devido dados indisponíveis para poluição do ar conforme descrito na seção 6.2.2 na página 33. A série de NO_2 teve apenas 1,10% (44 dias) de dados indisponíveis, enquanto os outros poluente sofreram uma redução de 13,76% (553 dias). A temperatura média foi escolhida como melhor parâmetro para representar o efeito da temperatura nos modelos. O resumo descritivo das variáveis utilizadas nas análises é ilustrado na Tabela 1.

Tabela 1 - Análise descritiva das variáveis selecionadas para o estudo. São Paulo, 1998-2008.

	Média (DV)	Mínimo	Mediana	Máximo	NA
Mortalidade					
Cardiovascular (mortes/dia)	55,87 (9,66)	25	55	96	0
Respiratória (mortes/dia)	15,57 (5,15)	3	15	39	0
Meteorologia					
Temperatura Média (ºC)	19,45 (3,36)	7,13	19,67	27,63	0
Umidade relativa (%)	61,78 (15,98)	14	60	99	0
Poluentes					
MP_{10} (mg/m^3)	45,07 (20,82)	8,76	40,67	164,30	553
NO_2 (mg/m^3)	74,85 (33,42)	5,50	69,00	256,00	44
O_3 (mg/m^3)	31,68 (13,63)	1,86	29,81	97,49	553

Fonte: PROAIM: Programa de Aprimoramento de Informações de Mortalidade da Prefeitura do Município de São Paulo
CETESB: Companhia de Tecnologia de Saneamento Ambiental
IAG: Instituto de Astronomia e Geofísica da Universidade de São Paulo
DV: desvio padrão; NA: dados indisponíveis
MP_{10}: Material particulado; NO_2: Dióxido de nitrogênio; O_3: Ozônio

A correlação entre todas as variáveis de estudo é estatisticamente significante, com exceção da correlação entre NO_2 e a mortalidade, tanto cardiovascular quanto respiratória. O O_3 mostrou correlação negativa com a mortalidade. O NO_2 está altamente correlacionado de maneira positiva com o O_3, o que ilustra a formação do O_3 a partir da redução do NO, processo que libera NO_2 (Tabela 2).

Tabela 2 - Correlação de Pearson entre a mortalidade e as variáveis ambientais, 1998 a 2008.

	Cardio	Respira	Tmed	UR	MP_{10}	NO_2	O_3
Cardio	1						
Respira	0,28*	1					
Tmed	-0,34*	-0,18*	1				
UR	-0,10*	-0,12*	-0,35*	1			
MP_{10}	0,23*	0,11*	0,08*	-0,54*	1		
NO_2	0,01	0,03	0,36*	-0,58*	0,49*	1	
O_3	-0,13*	-0,09*	0,45*	-0,48*	0,20*	0,77*	1

*p<0,05

Cardio: Mortalidade Cardiovascular; Respira: Mortalidade Respiratória; Tmed: Temperatura média; UR: Umidade relativaMP_{10}: Material particulado; NO_2: Dióxido de nitrogênio; O_3: Ozônio

7.2 ASSOCIAÇÃO POLUENTES E MORTALIDADE

A mudança percentual no risco relativo devido a um aumento de 10 $\mu g/m^3$ na concentração de poluentes mostrou-se significativa estatisticamente para o MP_{10} e para o NO_2, na análise da mortalidade cardiovascular, em todas as metodologias aplicadas (Figura 2). Na análise da mortalidade respiratória, apenas a metodologia de análises temporais atingiu tal nível de significancia para todos os poluentes e, no caso no MP_{10}, todas as três abordagens mostraram resultados significantes (Figura 3).

O *case-crossover* com pareamento temporal produziu uma estimativa coerente com a metodologia de séries temporais, contudo destaca-se o maior resultado, obtido para o MP_{10}, 0,85% (0,45-1,25) de alteração percentual no risco relativo de mortalidade cardiovascular. A estimativa do *case-crossover* com pareamento tempo-temperatura estimou um valor, 0,67% (0,21-1,12), semelhante ao produzido na abordagem tradicional, 0,64% (0,29-1,00), mas com intervalo de confiança maior.

Apesar de menores, os valores encontrados para o efeito do NO_2 na mortalidade cardiovascular são coerentes entre metodologias, contudo ambas as metodologias *case-*

crossover produziram intervalos de confiança mais amplos do que a metodologia de série temporal: 0,26% (0,004-0,48) para o pareamento temporal, 0,24% (0,00-0,47) para o pareamento tempo-temperatura e 0,23% (0,04-0,41) para a série temporal.

Este padrão de aumento na incerteza da estimativa com o uso da metodologia *case-crossover* também foi observado no efeito do O_3 na mortalidade cardiovascular, ainda que nenhum dos métodos produzisse resultados estatisticamente significantes. A metodologia *case-crossover* também estimou uma mudança no risco relativo mais baixa, independente do tipo de pareamento.

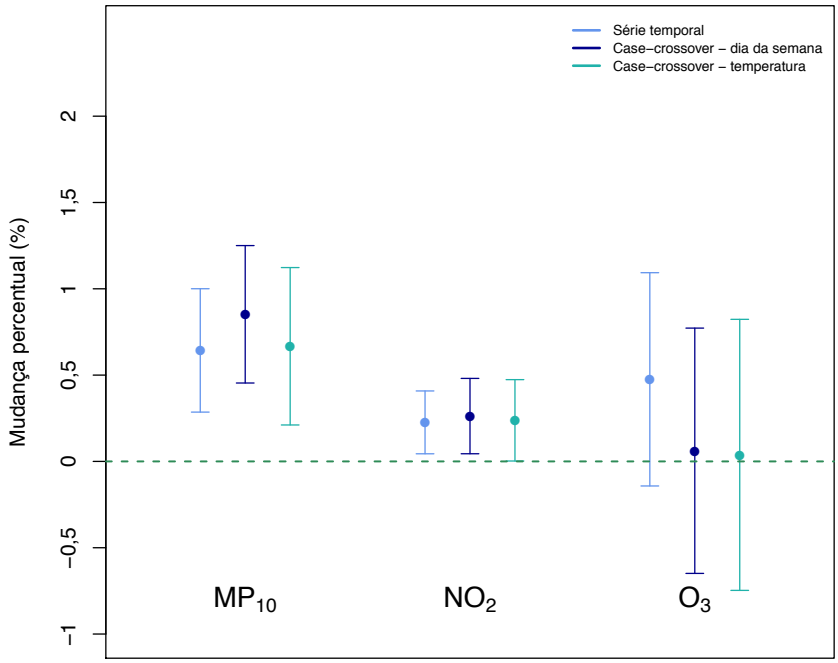


Figura 2 - Mudança percentual no risco relativo por $10\,\mu g/m^3$ de aumento na concentração do poluente - mortalidade por doenças cardiovasculares. São Paulo, 1998-2008.

Ao estimar o efeito do MP_{10} na mortalidade respiratória, observamos uma tendência de aumento entre os resultados das metodologias aplicadas (Figura 3). O menor valor foi estimado utilizando a abordagem de séries temporais, 0,80% (0,14-1,47). O primeiro *case-crossover* aplicado mostrou resultados coerentes com o anterior, 0,99% (0,24-1,73). Entretanto, a estimativa do *case-crossover* com pareamento de temperatura, apesar de coerente com as outras estimativas para MP_{10}, aponta um efeito maior, 1,60% (0,74-2,46).

Assim como ocorrido com o O_3 nas análise de mortalidade cardiovascular, tanto para o NO_2 quanto para o próprio O_3, observamos um declínio nas estimativas de *case-crossover* se comparadas com o resultado de séries temporais, neste caso ao ponto do resultado perder significância estatística (Figura 3). A mudança no risco relativo de mortalidade respiratória devido aumento na concentração de NO_2 calculada com métodos de séries temporais, 0,39% (0,005-0,73), é maior do que a mudança para mortalidade cardiovascular, independentemente do método aplicado. A associação entre O_3 e mortalidade respiratória também destaca-se, principalmente na abordagem de séries temporais, que estimou uma alteração percentual de 1,29% (0,46-2,12) no risco relativo.

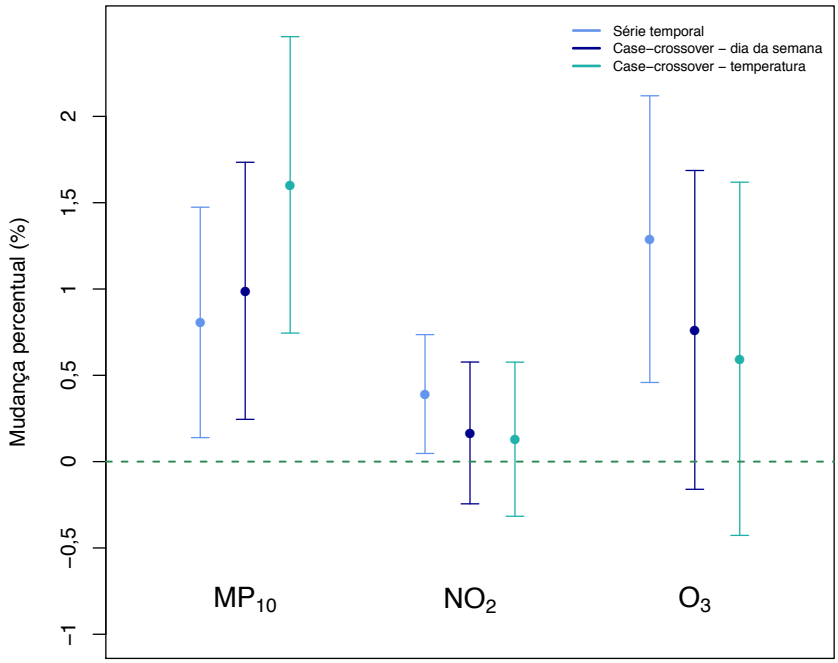


Figura 3 - Mudança percentual no risco relativo por $10\mu g/m^3$ de aumento na concentração do poluente - mortalidade por doenças respiratórias. São Paulo, 1998-2008.

7.3 ASSOCIAÇÃO TEMPERATURA E MORTALIDADE

As figuras a seguir ilustram os ajustes feitos para o parâmetro de temperatura em cada modelo. Para doenças cardiovasculares a temperatura média do dia corrente foi utilizada, enquanto para mortalidade respiratória foi a média móvel de dois dias da temperatura média.

Nas figuras 4, 5 e 6, fica evidente o padrão da curva dose-reposta entre temperatura e mortalidade cardiovascular com padrão U-*shaped*. Temperatura muito frias, bem como muito quentes mostram-se como importante fator de risco em mortalidade cardiovascular. É estimada uma zona ótima em que a temperatura não implicaria em aumentos no risco re-

lativo em torno de 20 ºC. Os resultados para as três abordagens estatísticas são coerentes. Contudo, observa-se que antes de 12 ºC os padrões diferem muito devido baixo número de observações nesta faixa, aumentando a incerteza das estimativas. Existe uma tendência de aumento no intervalo de confiança a partir das séries temporais até o *case-crossover* mais complexo.

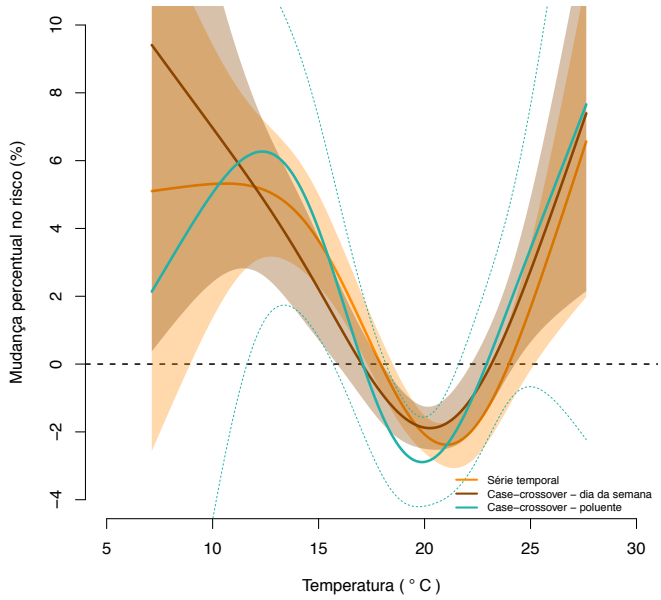


Figura 4 - Funções de alisamento para Temperatura média e intervalo de confiança - MP_{10} - doenças cardiovasculares

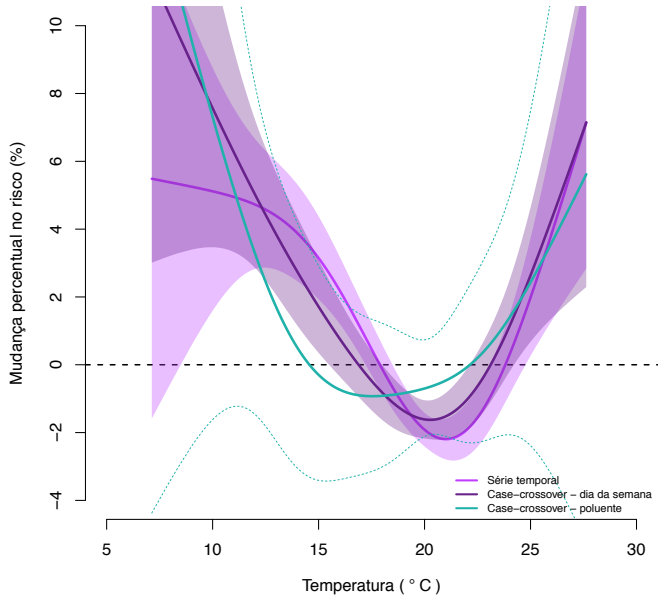


Figura 5 - Funções de alisamento para Temperatura média e intervalo de confiança - O_3 - doenças cardiovasculares

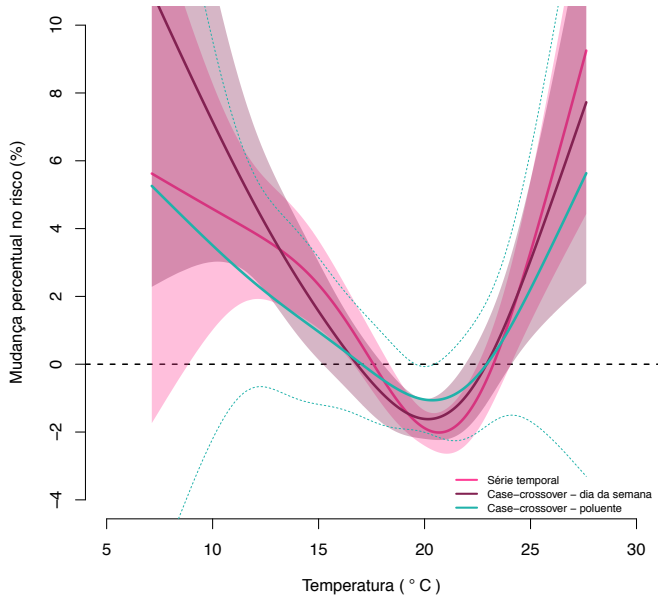


Figura 6 - Funções de alisamento para Temperatura média e intervalo de confiança - O_3 - doenças cardiovasculares

O padrão identificado para as curvas dose-resposta dos poluentes em relação a mortalidade respiratória apresenta um padrão J-*shaped* invertido, acentuando o efeito de temperaturas altas (Figuras 7, 8 e 9). Isto ilustra que, em termos de risco, as temperaturas altas podem consideradas como fatores agressores mais expressivos do que baixas temperaturas na mortalidade respiratória na cidade de São Paulo. A partir de 20 ºC a inclinação da curva aumenta drasticamente, indicando que aos 25 ºC, risco relativo de mortalidade respiratória variou praticamente 10%.

Novamente é possível observar um aumento na incerteza entre as metodologias, destacando o *case-crossover* com pareamento tempo-poluente como o menos robusto. Esta metodologia no caso do pareamento de O_3 (Figura 9), revela um padrão destoante das outras abordagens, remetendo ao padrão em mortalidade cardiovascular de U-*shaped*.

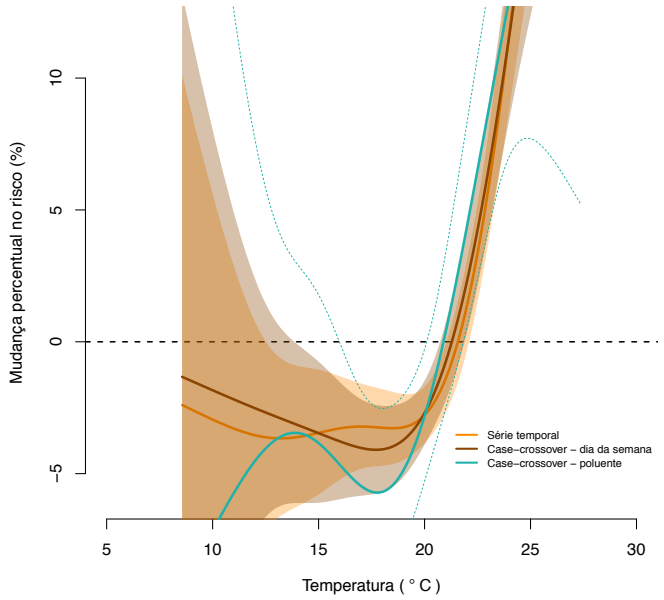


Figura 7 - Funções de alisamento para Temperatura média móvel 2 dias e intervalo de confiança - MP_{10} - doenças respiratórias

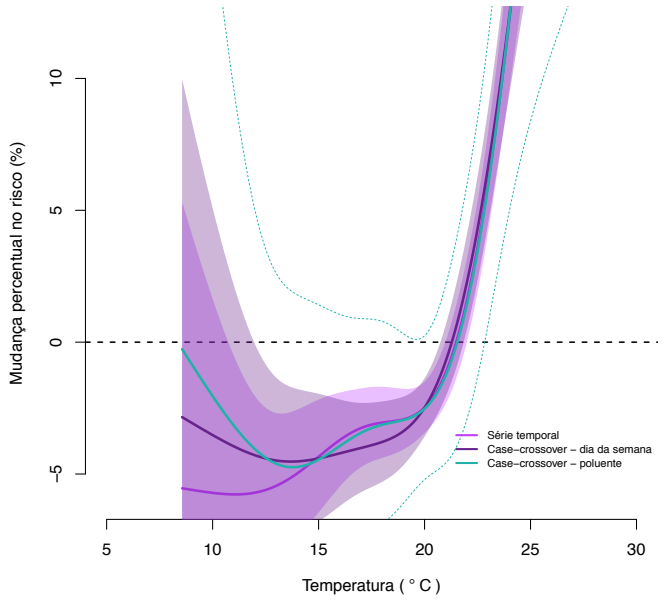


Figura 8 - Funções de alisamento para Temperatura média móvel 2 dias e intervalo de confiança - NO_2 - doenças respiratórias

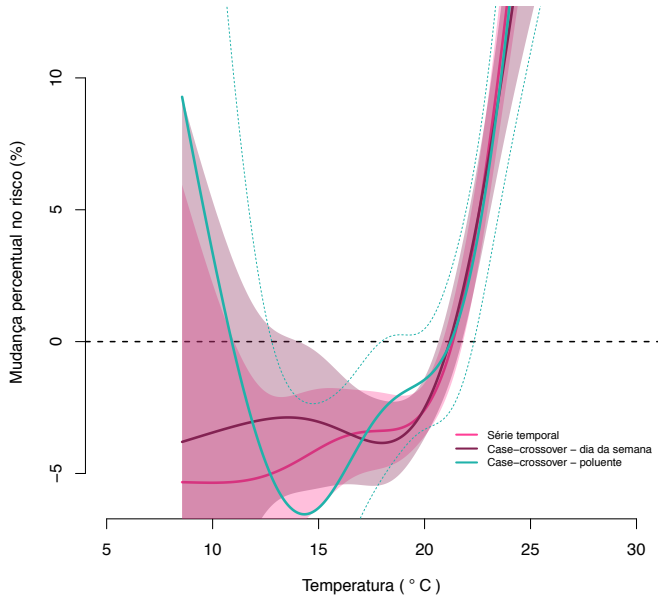


Figura 9 - Funções de alisamento para Temperatura média móvel 2 dias e intervalo de confiança - O_3 - doenças respiratórias

7.4 INTERAÇÃO TEMPERATURA X POLUIÇÃO

Os modelos bivariados através da função ajustada com duas variáveis explicativas simultaneamente produzem uma representação da curva dose-resposta de mortalidade em três dimensões, uma superfície dose-resposta (Figuras 10a, 11a, 12a, 13a, 14a e 15a). O processo iterativo definiu em cada caso o número de graus de liberdade da superfície que representa esta complexa associação entre mortalidade, temperatura e poluição, variando de 15 a 24 graus de liberdade. Os valores de graus de liberdade encontrados nas interações modeladas para cada um dos poluentes para mortalidade respiratória foram menos discrepantes entre si do que os encontrados na análise de mortalidade cardiovascular. A escassez de dados nos extremos das escalas, principalmente de temperatura, gerou alguns comportamentos que devem se desconsiderados por representarem aproximações numéricas, e não representando o fenômeno estudado com precisão.

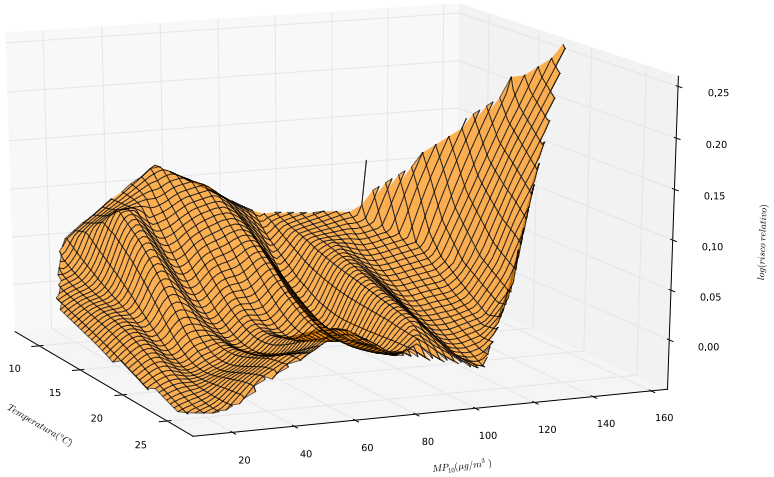
Para o MP_{10} com temperatura média em mortalidade cardiovascular, a superfície apresenta uma concavidade com um vale, mínimo local, mais acentuado em pontos de concentração mediana e temperatura entre 15 ºC e 20 ºC. Isto indica que estas concentrações medianas, combinadas com temperaturas mais extremas, frias ou quentes, produzem um risco relativo maior do que em algumas concentrações mais altas combinadas com temperaturas medianas.

Na Figura 10b é possível quantificar este contraste. Na faixa de 50 a 100 $\mu g/m^3$, à temperatura de 20 ºC temos o logaritmo do risco relativo em torno de zero, mas abaixo dos 1 2ºC este valor pode ser de 0,05 a 0,1, indicando um risco maior. Para concentrações até 50 $\mu g/m^3$, tanto a poluição quanto a temperatura demonstram uma tendência linear para o risco, com maior risco para baixas temperaturas, ou de acordo com o aumento de concentração de partículas.

Os outros poluentes, por sua vez, apresentaram um padrão de superfície dose-resposta da interação retorcido. Este retorcimento é a mudança brusca da inclinação da curva,

e tanto para o NO_2, quanto para o O_3, ocorreram em combinações de concentrações e temperaturas medianas. Analisando as Figuras 11a e 12a, observamos que para baixas concentrações o risco relativo de mortalidade cardiovascular é maior se combinado com temperaturas baixas. Para altas concentrações o perfil inverso se destaca, com risco relativo aumentado para temperaturas altas. As curvas de nível (Figuras 11b e 12b) por serem discretizadas, não ilustram tão bem esta inversão.

a)



b)

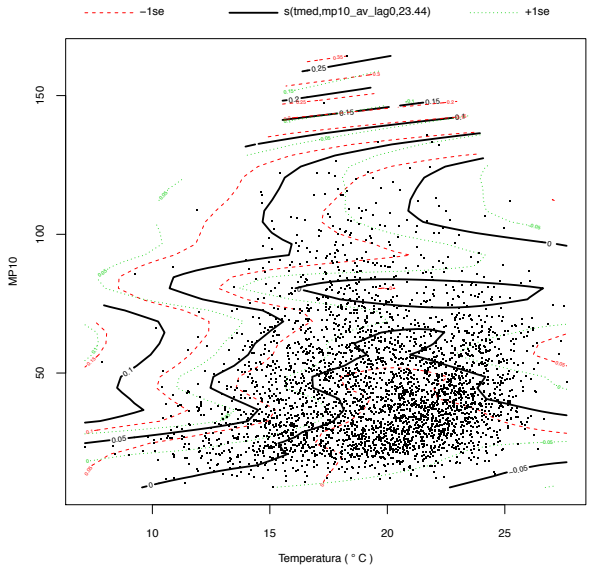
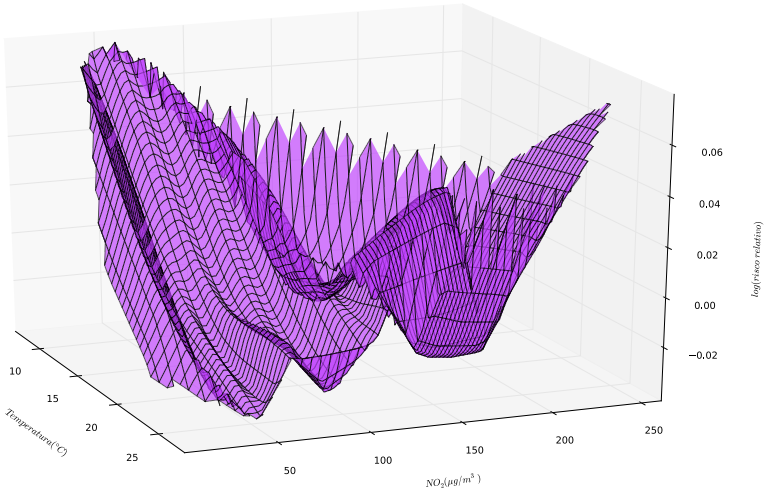


Figura 10 - Interação poluente (MP_{10}) - temperatura (tmed) : mortalidade cardiovascular. a) Superfície dose-resposta 3-D; b) Curvas de nível (se é desvio padrão e em preto temos a função ajustada s(temperatura,poluente,graus de liberdade))

a)



b)

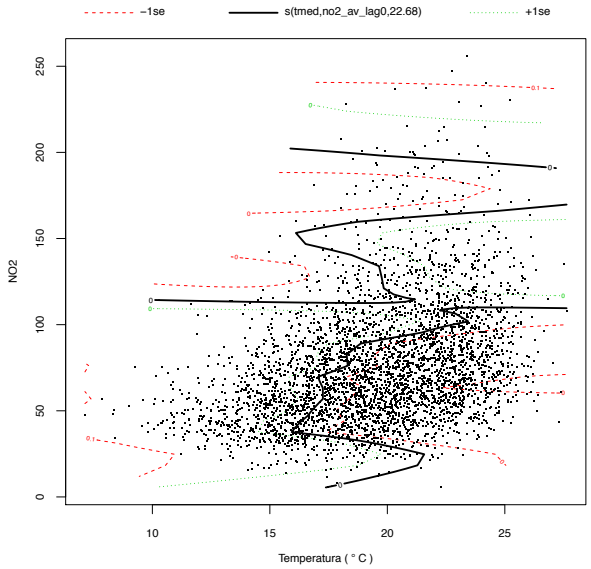
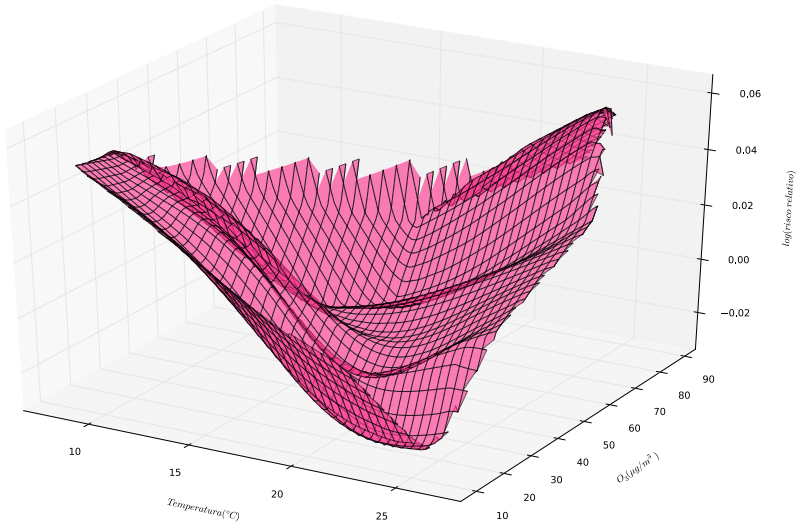


Figura 11 - Interação poluente (NO_2) - temperatura (tmed) : mortalidade cardiovascular. a) Superfície dose-resposta 3-D; b) Curvas de nível (se é desvio padrão e em preto temos a função ajustada s(temperatura,poluente,graus de liberdade))

a)



b)

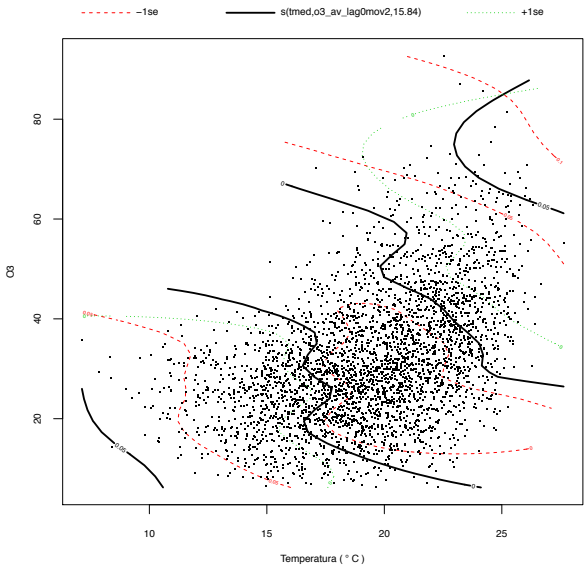
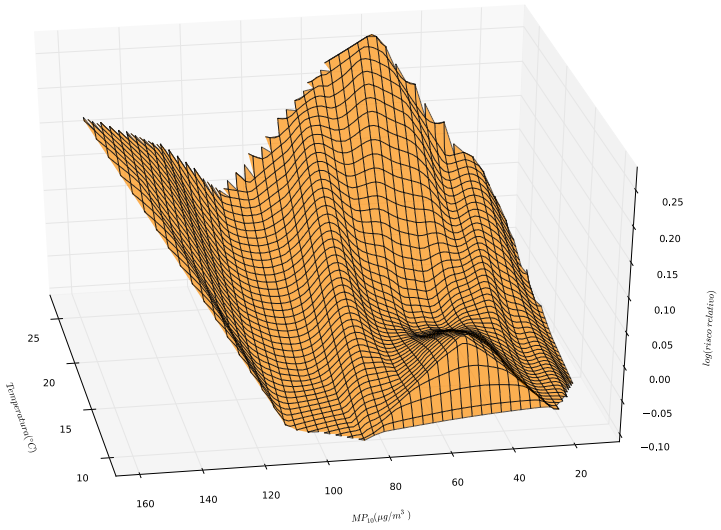


Figura 12 - Interação poluente (O_3) - temperatura (tmed) : mortalidade cardiovascular. a) Superfície dose-resposta 3-D; b) Curvas de nível (se é desvio padrão e em preto temos a função ajustada s(temperatura,poluente,graus de liberdade))

A combinação entre temperatura e poluição como fatores de risco para mortalidade respiratória produziram perfis de interação visivelmente dominados pelo padrão de influência da temperatura do tipo J-*shaped* (Figuras 13a, 14a e 15a). O risco relativo é mais expressivo em altas temperatura, independente da faixa de concentração analisada. Em termos da concentração, apesar de algumas oscilações, observamos que para determinada faixa de temperatura, há um mínimo local no parâmetro de risco relativo nas concentrações menores, e uma tendência linear de aumento deste risco com a concentração.

As curvas de nível reforçam este resultado (Figuras 13b, 14b e 15b). Ao fixar uma linha vertical (temperatura fixa) ou horizontal (concentração fixa) as isocurvas de maior valor acompanham o sentido crescente do eixo paralelo a linha, e poder ser consideradas grosseiramente como igualmente espaçadas. Este tipo de espaçamento é típico de tendências lineares.

a)



b)

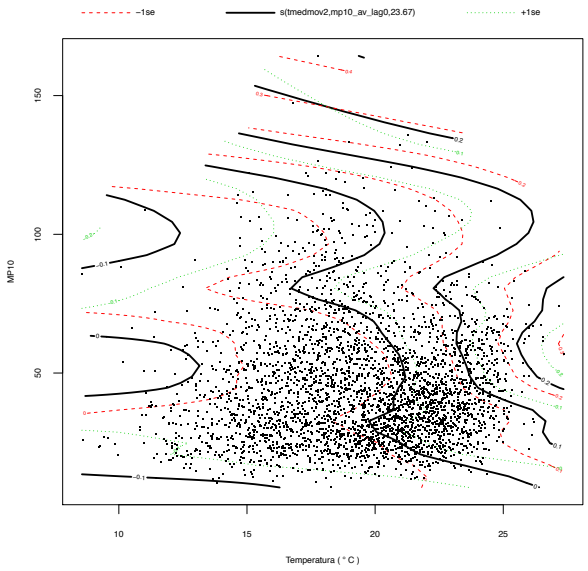
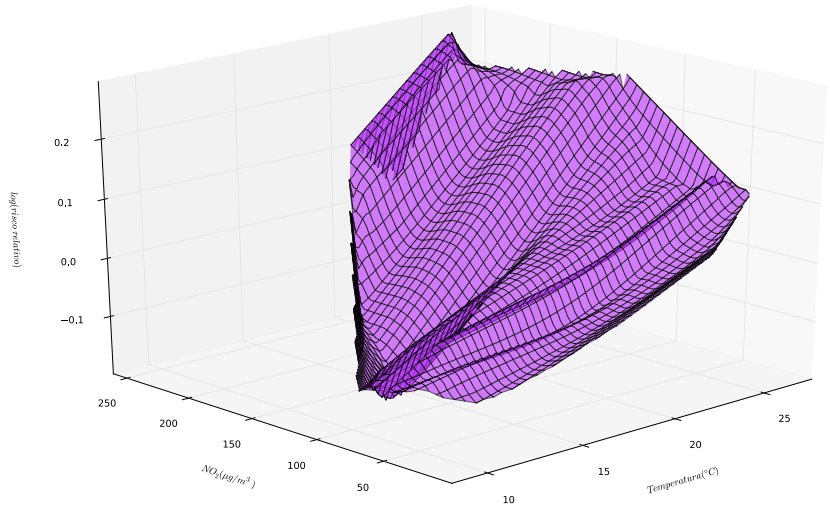


Figura 13 - Interação poluente (MP_{10}) - temperatura (tmedmov2) : mortalidade respiratória. a) Superfície dose-resposta 3-D; b) Curvas de nível (se é desvio padrão e em preto temos a função ajustada s(temperatura,poluente,graus de liberdade))

a)



b)

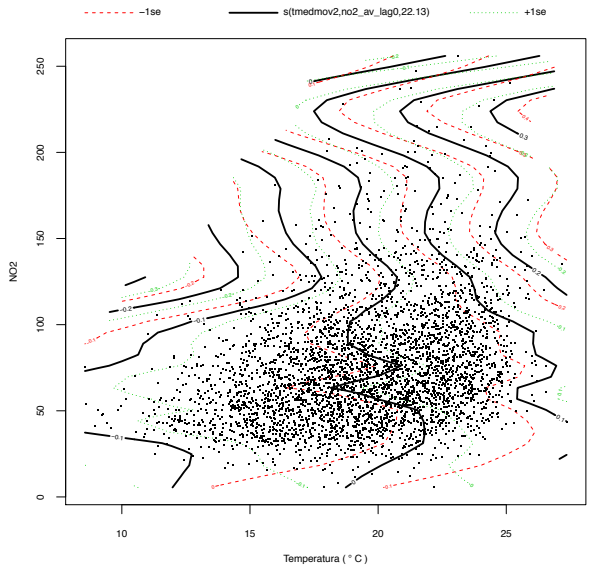
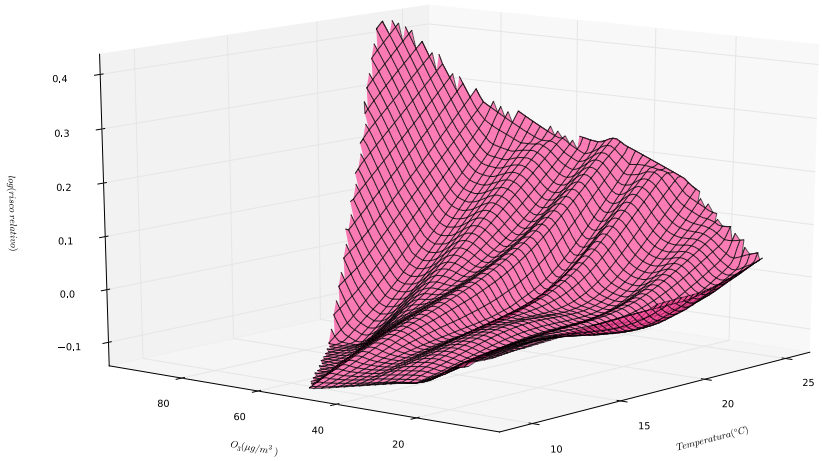


Figura 14 - Interação poluente (NO_2) - temperatura (tmedmov2) : mortalidade respiratória. a) Superfície dose-resposta 3-D; b) Curvas de nível (se é desvio padrão e em preto temos a função ajustada s(temperatura,poluente,graus de liberdade))

a)



b)

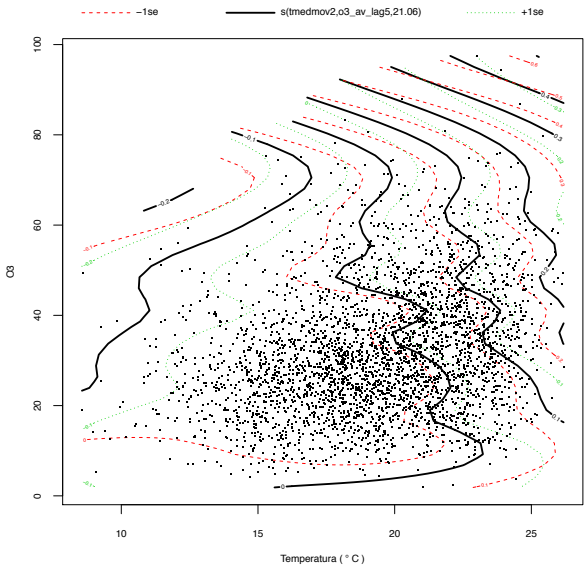


Figura 15 - Interação poluente (O_3) - temperatura (tmedmov2) : mortalidade respiratória. a) Superfície dose-resposta 3-D; b) Curvas de nível (se é desvio padrão e em preto temos a função ajustada s(temperatura,poluente,graus de liberdade))

8 DISCUSSÃO

O presente estudo utilizou três diferentes abordagens estatísticas para caracterizar o efeito individual de fatores ambientais, temperatura e poluição, na mortalidade cardiovascular em indivíduos acima de 40 anos e na mortalidade respiratória em indivíduos acima de 60 anos na cidade de São Paulo. A utilização destas metodologias buscou comparar seus resultados à luz das diferentes possibilidades de controle de sazonalidade e variáveis confundidoras. Os resultados das abordagens para cada poluente e para a temperatura foram coerentes entre si.

O primeiro método aplicado, séries temporais, nos auxiliou a definir as variáveis mais significativas para representar os fatores ambientais nos modelos, seus padrões de associação (lineares ou funções de alisamento) e controles para sazonalidade. Mesmo analisando dados de mortalidade respiratória, não foi inserido controle para epidemias respiratórias. Braga e colaboradores mostraram que a associação que o modelo atribui ao poluente não é devido à falta de controle de epidemias como influenza e pneumonia[80].

Após a estrutura de defasagem ser testada, selecionamos a concentração do poluente no dia corrente (*lag*0), exceto no caso do O_3. Martins e colaboradores[23] analisaram detalhadamente a estrutura de defasagem do efeito da poluição na morbidade de idosos e também concluíram que o efeito mais representativo para MP_{10} é da concentração do dia corrente. Análise com dados de morbidade cardiovascular entre 2001 e 2003 em São Paulo, para o caso do ozônio, não obteve resultados significativos com *lags* e médias móveis de até quatro dias[46]. Este padrão varia de acordo com o poluente bem como cidade de estudo[81, 82, 83].

A análise tradicional de séries temporais utilizando MAG apresentou achados semelhantes aos de estudos ecológicos também conduzidos na cidade de São Paulo para

períodos anteriores a 1998[17, 34]. As diferenças na metodologia de apresentação dos dados impossibilita uma comparação direta da dimensão de efeito encontrada neste estudo e nos que o precederam.

Os valores de mudança percentual no risco relativo pelo aumento de 10 $\mu g/m^3$ de concentração de MP_{10} obtidos em nossa análise de séries temporais (Figuras 2 e 3) ilustram a tendência que é observada em outras cidades da América Latina. Em recente publicação do projeto multicidades ESCALA (*Estudio de Salud y Contaminación del Aire en Latinoamérica*) foram reportadas estimativas consolidadas para todas as cidades do estudo, inclusive São Paulo, entre 2006 e 2009, de 0,72% e 1,19% de aumento percentual no risco relativo de mortalidade cardiovascular e de mortalidade respiratória, respectivamente, para todas as faixas etárias, com resultados similares para indivíduos acima de 65 anos[81].

A associação entre mortalidade e NO_2 foi a mais fraca, porém significante, encontrada na análise de séries temporais (Figuras 2 e 3). Na tabela 2, a baixa correlação encontrada entre o poluente e os desfechos antecipava este resultado. Altas concentrações deste gás podem danificar as vias aéreas humanas, debilitando mecanismos de defesa pulmonar, tornando-as mais susceptíveis à infecções e asma[84]. A mortalidade por causa respiratória mostrou-se mais associada com NO_2 do que com a mortalidade por causa cardiovascular em nosso estudo. Ozônio mostrou associação positiva alta com a mortalidade respiratória.

O Óxido de Nitrogênio é um dos precursores do Ozônio e do Dióxido de Nitrogênio. O material particulado possui a fonte veicular como uma das principais, ao ser lançado na queima incompleta de combustíveis fósseis juntamente com óxidos de Nitrogênio e outras substâncias. Os poluentes estão muito correlacionados (Tabela 2). O foco de nosso estudo foi a interação entre poluentes e temperatura, mas vale reforçar que estes poluentes estão relacionados e a exposição é simultânea, portanto além de poderem ser considerados fatores de confusão um do outro, interações são plausíveis. Outros estudos de séries temporais pioneiros sobre efeito da poluição na saúde na cidade de São Paulo, já ilus-

travam tal limitação e testavam possibilidades de avaliar esta dinâmica de efeitos, como modelagem de poluentes conjuntas[34, 85].

Nesta abordagem de séries temporais, a análise funcionou de comparativo para os resultados das outras metodologias, de *case-crossover*. Comparando-se os resultados para os poluentes do *case-crossover* de pareamento temporal não observamos nenhum padrão sistemáticos nos resultados, i.e., as estimativas deste método não foram sistematicamente próximas, maiores ou menores daquelas obtidas na análise anterior (Figuras 2 e 3).

A escolha de dias controles de acordo com a temperatura (pareamento tempo-temperatura) produziu estimativa tão semelhantes quanto as calculadas através dos outros dois métodos. Assim, podemos afirmar que a associação entre poluente e mortalidade não é causada por confusão com a associação com temperatura[68]. A estrutura de defasagem da associação temperatura e mortalidade é curta[33, 83], e do ponto de vista climatológico, em 11 anos as diferenças de temperatura média entre dias adjacentes não são muito representativas. Entretanto é razoável apontar como limitação desta análise a ausência de um controle para a temperatura dos dias anteriores, uma vez que não é garantido por pareamento. No caso da análise para mortalidade respiratória, a variável utilizada para temperatura foi média móvel de dois dias, adicionando a influência da temperatura no dia anterior. Apenas o MP_{10} apresentou resultados significativos, e menos semelhantes aos de série temporal e *case-crossover* temporal.

As estimativas de nossas análises *case-crossover* em geral foram acompanhadas de intervalos de confiança maiores. Ao parear casos com dias controle dentro de mesmo mês, apesar de controles de sazonalidade serem garantidos, as exposições podem estar correlacionadas, além da probabilidade de comparar condições de temperatura e qualidade do ar muito contrastantes é reduzida.

A temperatura em estudos de epidemiologia ambiental é vista como fator confundidor da associação poluente-saúde. Muitos dos estudos citados nesta discussão preocupam-se em apenas controlar o seu efeito. Nas análises de séries temporais, ao colocar um termo

para representá-la no MAG, afirma-se que foi incluído o controle para tal variável. Em alguns casos, estratificam a análise em faixas de temperatura ou inserem termos no modelo para avaliar o comportamento dos resultados de poluição em diferentes estações do ano[86, 87].

Utilizando modelos aditivos generalizados, é possível determinar por métodos iterativos a forma da curva dose-resposta de temperatura, partindo assim para uma análise mais precisa sobre tal associação. Padrões J-, U-, V-*shaped* e linear são observados nestas avaliações[49, 88]. Gouveia e colaboradores[89] abordaram a relação da mortalidade por todas as causas com a temperatura na cidade de São Paulo entre 1992 e 1994. O padrão U-*shaped* foi identificado como representativo e uma parametrização para tal relação foi inserida como linear para o frio e linear para o quente a partir de uma temperatura ótima, 20 ºC no caso. Sharovsky[16] encontrou o mesmo padrão de associação entre mortalidade por infarto do miocárdio e temperatura, destacando como temperatura de mínimo risco relativo entre 21,6 ºC e 22,6 ºC. Em nossas regressões de Poisson este padrão foi identificado para mortalidade cardiovascular (Figuras 4, 5 e 6). Em mortalidade respiratória, o padrão J foi dominante na análise de todos os poluentes (Figuras 7, 8 e 9).

Na análise *case-crossover* com pareamento temporal, a função ajustada para a associação da temperatura foi coerente com os achados da análise tradicional. Isso evidencia a possibilidade de uso desta metodologia como alternativa definitiva às parametrizações sazonais.

Inseridos em um contexto de mudanças climáticas, análises de séries temporais devem ser feitas de maneira cautelosa. Modelos estatísticos podem não saber lidar com os efeitos de forçantes externas ao modelo, sazonalidade por exemplo. Portanto, a análise *case-crossover* temporal consolida-se como forte ferramenta para estudos ecológicos sem a necessidade de parametrizações dos padrões sazonais e tendências temporais[86].

O pareamento tempo-poluente gerou resultados que concordavam com os anteriores. As curvas tenderam a ficar próximas, contudo, o intervalo de confiança foi ampliado. No

caso do ozônio, para mortalidade respiratória utilizamos pareamento pela concentração de cinco dias de defasagem; para mortalidade cardiovascular média móvel de dois dias. Ao utilizar a defasagem do quinto dia para fazer o pareamento o modelo assume uma padrão muito discrepante dos outros para temperaturas frias (Figura 9). Nesta opção de pareamento, os controles podem ter sido selecionados exatamente cinco dias a frente do dia corrente. Logo, a concentração *lag5* do dia-caso teria sido comparada com a concentração *lag5* do dia-controle. Contudo, esta medida do dia-controle está extremamente correlacionada com o dia caso, adicionando autocorrelação ao modelo.

Notamos também um aumento na incerteza das medidas estimadas com *case-crossover*. O sistema de pareamento reduz o poder estatístico da análise uma vez que restringimos mais a seleção de casos-controles. Aumentar a janela de seleção de controles, por exemplo para 2 ºC, poderá produzir efeitos por confusão com a variável que teve o controle flexibilizado.

As curvas ajustadas para temperatura nas análises dos três poluentes em questão são similares para o mesmo desfecho. Esta observação confirma que tais curvas de associação sofrem pouca interferência de variáveis de confusão. Independente do poluente ajustado no modelo, a resposta da temperatura é a mesma. Contudo, a curva resultado do pareamento tempo-poluente para o O_3 na mortalidade respiratória, por apresentar padrão diferenciado das outras análises para o poluente, é um indício de confundimento do efeito do poluente na temperatura para os outros modelos (Figura 9).

Voltando ao modelo de regressão de Poisson, introduzimos um termo de interação entre poluente e temperatura para visualizar além do efeito isolado de cada agressor, analisando como ocorre a combinação de efeitos. Para mortalidade respiratória, a superfície dose-resposta da temperatura e de todos os poluentes mais planificada mostrou um padrão de baixa interferência na contribuição parcial de cada fator na associação. As rugosidades são aproximações numéricas do algoritmo da função ajustada. Stafoggia e colaboradores analisaram o mesmo tipo de figura para Roma e Milão[90]. Em Milão o padrão assemelha-

se com a Figura 15, resultando uma interação mais intuitiva. Igualmente ao observado em nosso estudo, quanto mais alta a concentração de MP_{10} e maior temperatura maior a associação com o desfecho.

Padrões mais complexos como os obtidos na análise de mortalidade cardiovascular, foram encontrados em outros estudos[90, 91, 92]. O vale produzido na representação 3-D da interação MP_{10} e temperatura (Figura 10) ilustra uma intensificação do efeito da poluição na mortalidade em temperaturas abaixo dos 17 ºC e acima dos 22 ºC. Aplicações de modelos não estratificados com parametrizações para o efeito principal e com termo de interações permite quantificar melhor o efeito sinérgico dos fatores ambientais. Ren e colaboradores, em um de seus estudos conduzidos na Austrália, utilizou um modelo estratificado para representar os efeitos individuais e sinérgicos do MP_{10} e da temperatura[91]. Encontrou efeitos protetores do poluente em baixas temperaturas. Analisando a Figura 10 com mais cautela observamos que na interação para altas temperaturas e altas concentrações há diminuição no risco relativo. Este tipo de resultado pode ser explicado pela alta correlação entre os parâmetros bem como dados mais escassos para valores mais extremos[31].

Tanto altas quanto baixas concentrações de NO_2 e O_3 podem aumentar o risco de mortalidade cardiovascular (Figura 11 e 12). A combinação com o efeito da temperatura produz então uma intensificação do efeito do poluente na mortalidade: em altas concentrações o risco é maior em altas temperaturas, e em baixas concentrações, em baixas temperaturas. O risco relativo em baixas concentrações combinado a baixas temperaturas é comparável ao risco em altas concentrações e altas temperaturas. Tais achados corroboram o argumento de não existir nível seguro para a concentração de poluentes e assinala para uma nova preocupação no monitoramento de qualidade do ar e planejamento de ações em saúde pública.

O cenário de exposições a fatores de risco ambientais é complexo. Existem outros fatores confundidores que não foram considerados em nossas análises que comprovada-

mente afetam as relações de associação como condição socioeconômica, evoluções sociodemográfica da cidade de São Paulo no caso de análises de longo período de tempo e uso de ar-condicionado[22, 93]. Estudos de base individual que abordem os mesmos tipos de questões também podem complementar a compreensão da dinâmica entre tanto fatores para que os articuladores de políticas públicas sejam pressionados com informações realistas e possam planejar ações de mitigação mais eficientes, multisetoriais.

9 CONCLUSÃO

A aplicação da metodologia *case-crossover* com diferentes tipos de pareamentos produziu estimativas para a alteração percentual no risco relativo da mortalidade cardiovascular e respiratória (em faixas etárias específicas) coerentes com aquelas calculadas na abordagem tradicional de séries temporais com regressão de Poisson. A associação do material particulado com o desfecho foi estatisticamente significante em todas as análises. Para o período entre 1998 e 2008, estimou-se uma mudança percentual de 0,85% (0,45-1,25) e 1,60% (0,74-2,46), respectivamente, na mortalidade cardiovascular (*case-crossover* temporal) e respiratória (*case-crossover* tempo-temperatura) devido um aumento de 10 $\mu g/m^3$ de concentração de MP_{10}. Para o NO_2, a associação com mortalidade cardiovascular foi significante, mais precisa e similar entre os três métodos. O aumento percentual atrelado ao aumento de 10 $\mu g/m^3$ em sua concentração foi de 0,26% (0,04-0,48). Já para o O_3, estimativas obtidas pela análise tradicional para efeito na mortalidade respiratória foram as únicas significantes; 1,29% (0,46-2,12).

O efeito da temperatura foi analisado através das funções ajustadas para parametrizar sua relação com a mortalidade. Todos estes ajustes foram estatisticamente significantes. Para os casos cardiovasculares, o padrão observado foi de U-*shaped*. Para os respiratórios, o padrão pode ser considerado um J-espelhado, com maior associação em temperaturas altas.

As análises *case-crossover* confirmaram que a associação positiva parametrizada para os poluentes não sofre confusão da temperatura, bem como a curva parametrizada para a temperatura não sofre confusão dos níveis de poluentes. A função ajustada para controle sazonal na regressão de Poisson, além de significante mostrou-se robusta, pois o controle intrínseco ao desenho de estudo *case-crossover* no pareamento temporal produ-

ziu resultados similares para as medidas de risco. O pareamento com outras variáveis é interessante para aprimorar controles e identificar novos padrões que passavam despercebidos.

O poder estatístico das análises *case-crossover* é menor. A medidas produzidas são menos precisas no geral, e estratégias de pareamento ainda ficam a cargo do usuário.

Métodos para caracterizar a interação entre estes efeitos como os modelos bivariados, apesar de não produzirem uma estimativa paramétrica de fácil interpretação, ilustram através de figuras 3-D a dinâmica interativa entre os fatores de risco. Esta dinâmica pode ser simples e intuitiva como foi encontrada nas análises para interação na mortalidade respiratória, ou mais complexas. A simultaneidade de exposição a fatores ambientais como temperatura e poluição pode gerar condições de efeito combinado tão preocupantes quanto as de extremas temperaturas e extremas concentrações.

10 ANEXOS

10.1 ANEXO A – APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA DA CAPPESQ

HC HOSPITAL DAS CLÍNICAS

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 27/08/2008, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **0605/08**, intitulado: **"CLIMA E MORTATLIDADE: UMA ABORDAGEM OBSERVACIONAL ECOLÓGICA NA CIDADE DE SÃO PAULO"** apresentado pelo Departamento de **PATOLOGIA**.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: **Paulo Hilário Nascimento Saldiva**
Pesquisador (a) Executante: **Samya de Lara Lins de Araujo Pinheiro**

CAPPesq, 28 de Agosto de 2008

Prof. Dr. Eduardo Massad
Presidente da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP e da FMUSP Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo Rua Ovídio Pires de Campos, 255, 5º andar - CEP 05403 010 - São Paulo – SP Fone: 011 3069 6442 Fax: 011 3069 6492 e-mail: cappesq@hcnet.usp.br / secretariacappesq2@hcnet.usp.br

11 REFERÊNCIAS*

*De acordo com: Adaptado de International *Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver). Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

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

1 Rückerl R, Schneider A, Breitner S, Cyrys J, Peters A. Health effects of particulate air pollution: A review of epidemiological evidence. *Inhal Toxicol*. 2011 Aug;23(10):555–92.

2 Ye X, Wolff R, Yu W, Vaneckova P, Pan X, Tong S. Ambient Temperature and Morbidity: A Review of Epidemiological Evidence. *Environ Health Perspect*. 2011 Aug;.

3 McMichael AJ, Wilkinson P, Kovats RS, Pattenden S, Hajat S, Armstrong B, et al. International study of temperature, heat and urban mortality: the 'ISOTHURM' project. *Int J Epidemiol*. 2008 Oct;37(5):1121–31.

4 Yi O, Hong YC, Kim H. Seasonal effect of PM(10) concentrations on mortality and morbidity in Seoul, Korea: a temperature-matched case-crossover analysis. *Environ Res*. 2010 Jan;110(1):89–95.

5 Arbex MA, de Souza Conceição GM, Cendon SP, Arbex FF, Lopes AC, Moysés EP, et al. Urban air pollution and chronic obstructive pulmonary disease-related emergency department visits. *J Epidemiol Community Health*. 2009 Oct;63(10):777–83.

6 Pope CA 3rd. Epidemiology of fine particulate air pollution and human health: biologic mechanisms and who's at risk? *Environ Health Perspect*. 2000 Aug;108 Suppl 4:713–23.

7 Abe KC, de Campos Brandão L, Tufik S, do Nascimento Saldiva PH, D'Almeida V. In utero exposure to air pollution lowers erythrocyte antioxidant defense and decreases weight in adult mice. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2011 Sep;32(2):315–8.

8 Zanchi ACT, Fagundes LS, Barbosa F Jr, Bernardi R, Rhoden CR, Saldiva PHN, et al. Pre and post-natal exposure to ambient level of air pollution impairs memory of rats: the role of oxidative stress. *Inhal Toxicol*. 2010 Sep;22(11):910–8.

9 Yoshizaki K, Brito JM, Toledo AC, Nakagawa NK, Piccin VS, Junqueira MS, et al. Subchronic effects of nasally instilled diesel exhaust particulates on the nasal and airway epithelia in mice. *Inhal Toxicol*. 2010 Jun;22(7):610–7.

∗De acordo com: Adaptado de International *Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver). Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.
Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

10 Perin PM, Maluf M, Czeresnia CE, Nicolosi Foltran Januário DA, Nascimento Saldiva PH. Effects of exposure to high levels of particulate air pollution during the follicular phase of the conception cycle on pregnancy outcome in couples undergoing in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil Steril*. 2010 Jan;93(1):301–3.

11 Sonoda EYF, Colugnati DB, Scorza CA, Arida RM, Pansani AP, de Almeida ACG, et al. Is cold the new hot in sudden unexpected death in epilepsy? Effect of low temperature on heart rate of rats with epilepsy. *Arq Neuropsiquiatr*. 2008 Dec;66(4):848–52.

12 Basu R, Samet JM. Relation between elevated ambient temperature and mortality: a review of the epidemiologic evidence. *Epidemiol Rev*. 2002;24(2):190–202.

13 Martens WJ. Climate change, thermal stress and mortality changes. *Soc Sci Med*. 1998 Feb;46(3):331–44.

14 Patz JA, Engelberg D, Last J. The effects of changing weather on public health. *Annu Rev Public Health*. 2000;21:271–307.

15 Basagaña X, Sartini C, Barrera-Gómez J, Dadvand P, Cunillera J, Ostro B, et al. Heat Waves and Cause-specific Mortality at all Ages. *Epidemiology*. 2011 Nov;22(6):765–772.

16 Sharovsky R, César LAM, Ramires JAF. Temperature, air pollution, and mortality from myocardial infarction in São Paulo, Brazil. *Braz J Med Biol Res*. 2004 Nov;37(11):1651–7.

17 Freitas C, Bremner SA, Gouveia N, Pereira LAA, Saldiva PHN. [Hospital admissions and mortality: association with air pollution in São Paulo, Brazil, 1993 to 1997]. *Rev Saude Publica*. 2004 Dec;38(6):751–7.

18 Hunter PR. Climate change and waterborne and vector-borne disease. *J Appl Microbiol*. 2003;94 Suppl:37S–46S.

∗De acordo com: Adaptado de International *Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver). Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.
Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

19 Descloux E, Mangeas M, Menkes CE, Lengaigne M, Leroy A, Tehei T, et al. Climate-based models for understanding and forecasting dengue epidemics. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(2):e1470.

20 Pope CA 3rd. What do epidemiologic findings tell us about health effects of environmental aerosols? *J Aerosol Med*. 2000;13(4):335–54.

21 Veras MM, Caldini EG, Dolhnikoff M, Saldiva PHN. Air pollution and effects on reproductive-system functions globally with particular emphasis on the Brazilian population. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 2010 Jan;13(1):1–15.

22 Curriero FC, Heiner KS, Samet JM, Zeger SL, Strug L, Patz JA. Temperature and mortality in 11 cities of the eastern United States. *Am J Epidemiol*. 2002 Jan;155(1):80–7.

23 Martins LC, Pereira LAA, Lin CA, Santos UP, Prioli G, Luiz OdC, et al. The effects of air pollution on cardiovascular diseases: lag structures. *Rev Saude Publica*. 2006 Aug;40(4):677–83.

24 Zanobetti A, Schwartz J. Air pollution and emergency admissions in Boston, MA. *J Epidemiol Community Health*. 2006 Oct;60(10):890–5.

25 Stafoggia M, Forastiere F, Agostini D, Biggeri A, Bisanti L, Cadum E, et al. Vulnerability to heat-related mortality: a multicity, population-based, case-crossover analysis. *Epidemiology*. 2006 May;17(3):315–23.

26 Bell ML, O'Neill MS, Ranjit N, Borja-Aburto VH, Cifuentes LA, Gouveia NC. Vulnerability to heat-related mortality in Latin America: a case-crossover study in Sao Paulo, Brazil, Santiago, Chile and Mexico City, Mexico. *Int J Epidemiol*. 2008 Aug;37(4):796–804.

27 Basu R, Dominici F, Samet JM. Temperature and mortality among the elderly in the United States: a comparison of epidemiologic methods. *Epidemiology*. 2005 Jan;16(1):58–66.

∗De acordo com: Adaptado de International *Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver). Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.
Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

28 Pope CA 3rd, Thun MJ, Namboodiri MM, Dockery DW, Evans JS, Speizer FE, et al. Particulate air pollution as a predictor of mortality in a prospective study of U.S. adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995 Mar;151(3 Pt 1):669–74.

29 Gouveia N, de Freitas CU, Martins LC, Marcilio IO. [Respiratory and cardiovascular hospitalizations associated with air pollution in the city of São Paulo, Brazil]. *Cad Saude Publica*. 2006 Dec;22(12):2669–77.

30 Ou CQ, Hedley AJ, Chung RY, Thach TQ, Chau YK, Chan KP, et al. Socioeconomic disparities in air pollution-associated mortality. *Environ Res*. 2008 Jun;107(2):237–44.

31 Samet JM, Dominici F, Curriero FC, Coursac I, Zeger SL. Fine particulate air pollution and mortality in 20 U.S. cities, 1987-1994. *N Engl J Med*. 2000 Dec;343(24):1742–9.

32 Curriero FC, Samet JM, Zeger SL. Re: "On the use of generalized additive models in time-series studies of air pollution and health"and "Temperature and mortality in 11 cities of the eastern United States". *Am J Epidemiol*. 2003 Jul;158(1):93–4.

33 Braga AL, Zanobetti A, Schwartz J. The time course of weather-related deaths. *Epidemiology*. 2001 Nov;12(6):662–7.

34 Saldiva PH, Pope CA 3rd, Schwartz J, Dockery DW, Lichtenfels AJ, Salge JM, et al. Air pollution and mortality in elderly people: a time-series study in Sao Paulo, Brazil. *Arch Environ Health*. 1995;50(2):159–63.

35 Navidi W, Thomas D, Langholz B, Stram D. Statistical methods for epidemiologic studies of the health effects of air pollution. *Res Rep Health Eff Inst*. 1999 May;(86):1–50; discussion 51–6.

36 Künzli N, Schindler C. Case-crossover studies. *Epidemiology*. 2005 Jul;16(4):592–3; author reply 593.

37 Nemery B, Hoet PH, Nemmar A. The Meuse Valley fog of 1930: an air pollution disaster. *Lancet*. 2001 Mar;357(9257):704–8.

∗De acordo com: Adaptado de International *Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver). Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.
Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

38 Logan WPD. Mortality in the London fog incident, 1952. *Lancet*. 1953 Feb;1(6755):336–8.

39 Pope CA 3rd. Epidemiology of fine particulate air pollution and human health: biologic mechanisms and who's at risk? *Environ Health Perspect*. 2000 Aug;108 Suppl 4:713–23.

40 Air Quality Guidelines, Global Update 2005. World Health Organization; 2005.

41 Pachauri RK. Climate Change 2007: Synthesis Report. Contribution of Working Groups I, II and III to the Fourth Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change. . 2007;446(November):104.

42 Sharovsky R, Cé sar LAM. Increase in mortality due to myocardial infarction in the Brazilian city of São Paulo during winter. *Arq Bras Cardiol*. 2002 Jan;78(1):106–9.

43 Khanjani N, Bahrampour A. Temperature and cardiovascular and respiratory mortality in desert climate. A case study of Kerman, Iran. *Iranian J Environ Health Sci Eng*. 2013;10(1):11.

44 Medeiros A, Gouveia N. [Relationship between low birthweight and air pollution in the city of Sao Paulo, Brazil]. *Rev Saude Publica*. 2005 Dec;39(6):965–72.

45 Schikowski T, Sugiri D, Ranft U, Gehring U, Heinrich J, Wichmann HE, et al. Does respiratory health contribute to the effects of long-term air pollution exposure on cardiovascular mortality? *Respir Res*. 2007;8:20.

46 Pereira Filho MA, Pereira LAA, Arbex FF, Arbex M, Conceição GM, Santos UP, et al. Effect of air pollution on diabetes and cardiovascular diseases in São Paulo, Brazil. *Braz J Med Biol Res*. 2008 Jun;41(6):526–32.

47 Saldiva PH, Lichtenfels AJ, Paiva PS, Barone IA, Martins MA, Massad E, et al. Association between air pollution and mortality due to respiratory diseases in children in São Paulo, Brazil: a preliminary report. *Environ Res*. 1994 May;65(2):218–25.

∗De acordo com: Adaptado de International *Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver). Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.
Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

48 Cakmak S, Dales RE, Vidal CB. Air pollution and mortality in Chile: susceptibility among the elderly. *Environ Health Perspect*. 2007 Apr;115(4):524–7.

49 Armstrong B. Models for the relationship between ambient temperature and daily mortality. *Epidemiology*. 2006 Nov;17(6):624–31.

50 Braga ALF, 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.

51 Medina-Ramón M, Zanobetti A, Cavanagh DP, Schwartz J. Extreme temperatures and mortality: assessing effect modification by personal characteristics and specific cause of death in a multi-city case-only analysis. *Environ Health Perspect*. 2006 Sep;114(9):1331–6.

52 Fouillet A, Rey G, Laurent F, Pavillon G, Bellec S, Guihenneuc-Jouyaux C, et al. Excess mortality related to the August 2003 heat wave in France. *Int Arch Occup Environ Health*. 2006 Oct;80(1):16–24.

53 Gonçalves FLT, Braun S, Dias PLS, Sharovsky R. Influences of the weather and air pollutants on cardiovascular disease in the metropolitan area of São Paulo. *Environ Res*. 2007 Jun;104(2):275–81.

54 Stoll G, Bendszus M. Inflammation and atherosclerosis: novel insights into plaque formation and destabilization. *Stroke*. 2006 Jul;37(7):1923–32.

55 Schäuble CL, Hampel R, Breitner S, Rückerl R, Phipps R, Diaz-Sanchez D, et al. Short-term effects of air temperature on blood markers of coagulation and inflammation in potentially susceptible individuals. *Occup Environ Med*. 2012 Sep;69(9):670–8.

56 Keatinge WR, Donaldson GC. Cardiovascular mortality in winter. *Arctic Med Res*. 1995;54 Suppl 2:16–8.

∗De acordo com: Adaptado de International *Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver). Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.
Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

57 Keatinge WR, Donaldson GC, Cordioli E, Martinelli M, Kunst AE, Mackenbach JP, et al. Heat related mortality in warm and cold regions of Europe: observational study. *BMJ*. 2000 Sep;321(7262):670–3.

58 Donaldson GC, Keatinge WR, Saunders RD. Cardiovascular responses to heat stress and their adverse consequences in healthy and vulnerable human populations. *Int J Hyperthermia*. 2003;19(3):225–35.

59 Dominici F, Burnett RT. Risk models for particulate air pollution. *J Toxicol Environ Health A*. 2003;66(16-19):1883–9.

60 McCullagh P, Nelder JA. Generalized Linear Models, Second Edition. New York: Chapman and Hall; 1989.

61 Hastie T, Tibshirani R. Generalized additive model. New York: Chapman and Hall; 1990.

62 Akaike H. A new look at the statistical identification problem. *IEEE Trans Auto Control*. 1974;19:716–723.

63 Morris RD, Naumova EN. Carbon monoxide and hospital admissions for congestive heart failure: evidence of an increased effect at low temperatures. *Environ Health Perspect*. 1998 Oct;106(10):649–53.

64 Roberts S. Interactions between particulate air pollution and temperature in air pollution mortality time series studies. *Environ Res*. 2004 Nov;96(3):328–37.

65 Maclure M. The case-crossover design: a method for studying transient effects on the risk of acute events. *Am J Epidemiol*. 1991 Jan;133(2):144–53.

66 Greenland S. Confounding and exposure trends in case-crossover and case-time-control designs. *Epidemiology*. 1996 May;7(3):231–9.

∗De acordo com: Adaptado de International *Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver). Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.
Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

67 Bateson TF, Schwartz J. Selection bias and confounding in case-crossover analyses of environmental time-series data. *Epidemiology*. 2001 Nov;12(6):654–61.

68 Schwartz J. The effects of particulate air pollution on daily deaths: a multi-city case crossover analysis. *Occup Environ Med*. 2004 Dec;61(12):956–61.

69 Lu Y, Symons JM, Geyh AS, Zeger SL. An approach to checking case-crossover analyses based on equivalence with time-series methods. *Epidemiology*. 2008 Mar;19(2):169–75.

70 SeMPla. Olhar São Paulo - Contrastes Urbanos. São Paulo: Secretaria Municipal de Planejamento - Prefeitura do Município de São Paulo; 2007.

71 DENATRAN-BR. Frota Veicular; 2011. Available from: `http://www.denatran.gov.br/frota.htm` [cited acesso em sep/2011].

72 de Oliveira AP, Machado A, Escobedo J, Soares J. Diurnal evolution of solar radiation at the surface in the city of São Paulo: seasonal variation and modeling. *Theoretical and Applied Climatology*. 2002;71(3-4):231–249.

73 CONAMA. Resolução CONAMA 003/90. Conama Brasília; 1990.

74 CETESB-SP. Relatório de qualidade do ar no estado de São Paulo. Companhia de Tecnologia de Saneamento Ambiental; 1999.

75 ProAIM. Programa de Aperfeiçoamento de Informações de Mortalidade; 1998-2008. Available from: `http://portal.prefeitura.sp.gov.br/secretarias/saude/`.

76 OMS. CID-10: Classificação Estatística Internacional de Doenças com disquete Vol. 1. Organização Mundial da Saúde: Edusp; 2000.

77 CETESB. Mapa da Qualidade do Ar da RMSP;. Available from: `http://sistemasinter.cetesb.sp.gov.br/Ar/php/mapa_qualidade_rmsp.php` [cited acesso em outubro/2013].

∗De acordo com: Adaptado de International *Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver). Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.
Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

78 R Team RDC. R: A Language and Environment for Statistical Computing. *Vienna Austria R Foundation for Statistical Computing*. 2008;1(10):ISBN 3–900051–07–0. Available from: `http://www.r-project.org`.

79 Faustini A, Stafoggia M, Berti G, Bisanti L, Chiusolo M, Cernigliaro A, et al. The relationship between ambient particulate matter and respiratory mortality: a multi-city study in Italy. *Eur Respir J*. 2011 Sep;38(3):538–47.

80 Braga AL, Zanobetti A, Schwartz J. Do respiratory epidemics confound the association between air pollution and daily deaths? *Eur Respir J*. 2000 Oct;16(4):723–8.

81 Romieu I, Gouveia N, Cifuentes LA, de Leon AP, Junger W, Vera J, et al. Multicity study of air pollution and mortality in Latin America (the ESCALA study). *Res Rep Health Eff Inst*. 2012 Oct;(171):5–86.

82 Forastiere F, Stafoggia M, Tasco C, Picciotto S, Agabiti N, Cesaroni G, et al. Socioeconomic status, particulate air pollution, and daily mortality: differential exposure or differential susceptibility. *Am J Ind Med*. 2007 Mar;50(3):208–16.

83 Sun Yz, Li Lp, Zhou Mg. [Analysis of the lag-effects of temperature on the five cities' mortality in China]. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*. 2012 Nov;46(11):1015–9.

84 Brunekreef B, Holgate ST. Air pollution and health. *Lancet*. 2002 Oct;360(9341):1233–42.

85 Martins LC, Latorre MRDO, Saldiva PHN, Braga ALFB. Air pollution and emergency room visits for upper airway respiratory infection disease in São Paulo city: evaluation of vehicle restriction. *Rev bras epidemiol*. 2001 11;4:220 – 229.

86 Zanobetti A, Schwartz J. Temperature and mortality in nine US cities. *Epidemiology*. 2008 Jul;19(4):563–70.

87 O'Neill MS, Zanobetti A, Schwartz J. Modifiers of the temperature and mortality association in seven US cities. *Am J Epidemiol*. 2003 Jun;157(12):1074–82.

∗De acordo com: Adaptado de International *Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver). Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.
Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

88 Alam N, Lindeboom W, Begum D, Streatfield PK. The association of weather and mortality in Bangladesh from 1983-2009. *Glob Health Action*. 2012;5:53–60.

89 Gouveia N, Hajat S, Armstrong B. Socioeconomic differentials in the temperature-mortality relationship in São Paulo, Brazil. *Int J Epidemiol*. 2003 Jun;32(3):390–7.

90 Stafoggia M, Schwartz J, Forastiere F, Perucci CA, SISTI Group. Does temperature modify the association between air pollution and mortality? A multicity case-crossover analysis in Italy. *Am J Epidemiol*. 2008 Jun;167(12):1476–85.

91 Ren C, Tong S. Temperature modifies the health effects of particulate matter in Brisbane, Australia. *Int J Biometeorol*. 2006 Nov;51(2):87–96.

92 Ren C, Williams GM, Mengersen K, Morawska L, Tong S. Does temperature modify short-term effects of ozone on total mortality in 60 large eastern US communities? An assessment using the NMMAPS data. *Environ Int*. 2008 May;34(4):451–8.

93 Schwartz J. Assessing confounding, effect modification, and thresholds in the association between ambient particles and daily deaths. *Environ Health Perspect*. 2000 Jun;108(6):563–8.

∗De acordo com: Adaptado de International *Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver). Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.
Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.