DANIEL ANTUNES ALVENO

**O efeito da poluição na variabilidade da frequência
cardíaca de controladores de tráfego e taxistas na
cidade de São Paulo**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Mestre em
Ciências

Programa: Ciências da Reabilitação
Área de concentração: Movimento, Postura
e Ação Humana

Orientador: Prof. Dr. Celso Ricardo
Fernandes de Carvalho

São Paulo

2013

DANIEL ANTUNES ALVENO

**O efeito da poluição na variabilidade da frequência
cardíaca de controladores de tráfego e taxistas na
cidade de São Paulo**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Mestre em
Ciências

Programa: Ciências da Reabilitação
Área de concentração: Movimento, Postura
e Ação Humana

Orientador: Prof. Dr. Celso Ricardo
Fernandes de Carvalho

(Versão corrigida - Resolução CoPGr 6018, de 19 de Fevereiro de 2013. A
versão original está disponível na Biblioteca FMUSP)

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

Alveno, Daniel Antunes

O efeito da poluição na variabilidade da frequência cardíaca de controladores de tráfego e taxistas na cidade de São Paulo / Daniel Antunes Alveno. -- São Paulo, 2012.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Ciências da Reabilitação. Área de concentração: Movimento, Postura e Ação Humana.

Orientador: Celso Ricardo Fernandes de Carvalho.

Descritores: 1.Exposição ocupacional/análise 2.Poluição do ar 3.Frequência cardíaca/fisiologia 4.Sistema nervoso autônomo 5.Exercício 6.Homens 7.Meia-idade

USP/FM/DBD-389/12

DEDICATÓRIA

Dedico essa dissertação aos meus pais, Valdir Fernandes Alveno e Celia Antunes Alveno, a minha irmã Renata Antunes Alveno e a minha namorada Ethiane Bonfim de Sousa, pessoas sem as quais não faria sentido seguir em frente. Sou feliz todos os dias por ter vocês em minha vida.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por iluminar sempre meus caminhos e me dar saúde para seguir em frente mesmo nos momentos mais difíceis.

*A meus pais **Valdir Fernando Alveno** e **Célia Antunes Alveno** que me deram a vida e estiveram por perto sempre que precisei. Honro vocês por todos os ensinamentos e exemplos que passaram a mim e minha irmã. As dificuldades que passamos só nos fortaleceram como família e esse é o legado que levarei para frente quando construir minha família também. Amo vocês!*

*A minha irmã **Renata Antunes Alveno** que é um orgulho não só pra mim, mas certamente para todos da família, sei o quanto vibra por mim e tenho certeza que a minha grande alegria sempre será te ver feliz também. Deus nos colocou na mesma família com algum propósito e acredito que ele esteja sendo cumprido muito bem. Que nossa amizade, respeito e amor sejam eternos.*

*A minha namorada **Ethiane Bonfim de Sousa**, um agradecimento especial, pois foi quem mais teve que aguentar minha chatice, mau humor, estresse nesse tempo todo e em nenhum momento teve dúvidas sobre me apoiar, me amar e estar ao meu lado. Obrigado por tudo e principalmente por tornar cada um dos meus dias mais felizes. Te amo!*

*Ao meu orientador **Prof. Dr. Celso R. F. Carvalho** que aceitou me orientar e me ensinou muito nesse longo período de trabalho. Agradeço todos os momentos que vivemos, pois o aprendizado foi intenso e contribuiu muito para o meu crescimento profissional e pessoal.*

Aos Profs. Drs. Ubiratan de Paula Souza e Alfésio Braga pela paciência, todo o conhecimento científico, colaboração na estatística e discussão dos resultados.

A Elaine Queiroz pela ajuda na organização de toda a parte operacional que envolveu os participantes da pesquisa e os grupos de estudo das diferentes áreas, sem você o projeto não teria tido êxito.

Ao Prof. Dr. Paulo H. N. Saldiva pela contribuição científica e também por acreditar em nosso trabalho e disponibilizar recursos e meios de realizarmos esse projeto.

Aos amigos Felipe Mendes, Milene Saccomani, Adriana Lunardi e todos do grupo LIFE que de uma forma ou de outra sempre me incentivaram e ajudaram com sua experiência, nas coletas de dados, e discussão dos resultados.

Aos voluntários da pesquisa, que depositaram sua confiança em minhas mãos, permitindo meu aprendizado e colaborando para minha formação profissional.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Agradeço a Fundação de Amparo e Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) e a Coordenação de aperfeiçoamento pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio financeiro na realização desta dissertação

EPÍGRAFE

“APRENDER É A ÚNICA COISA DE QUE A MENTE NUNCA SE CANSA, NUNCA TEM MEDO E NUNCA SE ARREPENDE.”

Leonardo da Vinci

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

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

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

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

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas, símbolos e siglas

Lista de Figuras

Lista de Tabelas

Resumo

Summary

1-Introdução.....	01
1.1 – Poluição.....	01
1.2 – A poluição e as doenças cardiovasculares.....	03
1.3 – Poluição e Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC).....	05
1.4 – Efeitos da poluição no sistema cardiovascular e VFC ao exercício.....	08
2 - Objetivos.....	12
3 – Materiais e Método.....	13
3.1 - Sujeitos.....	13
3.1.1 Aspéctos Éticos.....	13
3.2 - Delineamento Experimental.....	14
3.3 - Métodos de Avaliação.....	15
3.3.1 Avaliação inicial.....	15
3.3.2 Avaliação do Material Particulado MP _{2,5}	16
3.3.2.1. Amostragem de Campo.....	16
3.3.2.2. Análise Laboratorial do Filtro –(Pesagem).....	19
3.3.2.3. Cálculo da Concentração de Poluentes.....	21
3.3.3 Avaliação da Variabilidade da frequência cardíaca (VFC).....	22
3.3.4 Análise Estatística.....	24
4- Resultados.....	26
5. Discussão.....	37
6. Conclusões.....	47
7. Anexos.....	48
8. Referências Bibliográficas.....	57

Lista de abreviaturas

CO	Monóxido de carbono
COVs	Compostos orgânicos voláteis
DM	Diabetes mellitus
ed.	Edição
et al.	e colaboradores
ECG	Eletrocardiograma
FC	Frequência cardíaca
GTT	Grupo de trabalhadores do tráfego
GTF	Grupo de trabalhadores florestais
GHD	Grupo portador de comorbidades
GSC	Grupo sem comorbidades
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
IMC	Índice de massa corpórea
MP	Material Particulado
MP _{2,5}	Partículas finas de material particulado
NO _x	Óxidos de nitrogênio
O ₃	Ozônio
p.	Página
PA	Pressão Arterial
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PAD	Pressão Arterial Diastólica
Rev.	Revista
SNA	Sistema Nervoso Autônomo
SNS	Sistema Nervoso Simpático
SNP	Sistema Nervoso Parassimpático
SO ₂	Dióxido de enxofre
SO _x	Óxidos de enxofre
v.	Volume
VFC	Variabilidade da frequência cardíaca
VO ₂	Consumo máximo de oxigênio

Lista de símbolos

bpm	Batimentos por minuto
cm	Centímetros
h	Hora
kg	Kilogramas
Hz	Hertz
kg/m ²	Kilograma por metro quadrado
L/min	Litros por minuto
máx	Máximo
min	Minuto
mm	Milímetros
mmHg	Milímetros de mercúrio
ms	Milisegundos
mV	Milivolt
PPB	Partes por bilhão
μm	Micrometro
μg	Micrograma
μg/m ³	Micrograma por metro cúbico
>	Maior que
<	Menor que
≈	Aproximadamente
%	Porcentagem
=	Igual

Lista de Siglas

CAPPesq	Comitê de ética para análise de projetos de pesquisa do HC-FMUSP
FAPESP	Fundação de Amparo e Pesquisa do Estado De São Paulo
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HC-FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
OMS	Organização Mundial de Saúde

Lista de Figuras

Figura 1 - Componentes principais do amostrador de material particulado fino com vazão de 4 lpm, com impactador desenvolvido pela Escola de Saúde Pública da Harvard.....	18
Figura 2 - Sonda de amostragem e calibrador composto por medidor de vazão (rotâmetro) e mangueira.....	18
Figura 3 - Condicionamento dos filtros antes da pesagem.....	20
Figura 4 - Mesa de pesagem com a balança e o eliminador de carga estática.....	20

Lista de Tabelas

Tabela 1	· Análise descritiva das características biodemográficas e clínicas dos participantes do estudo separados pelas profissões.....	28
Tabela 2	· Efeito da variação de 10 unidades de $MP_{2,5}$ sobre os marcadores da VFC no repouso e no exercício do GTT e GTF.....	29
Tabela 3	· Modelo de equação de estimativa, generalizada redução do $HFms^2$ ao repouso do GTT e RMSSD ao exercício de GTF.....	30
Tabela 4	· Análise descritiva das características biodemográficas e clínicas dos participantes do estudo separados pela presença ou ausência de comorbidades.....	32
Tabela 5	· Efeito da variação de 10 unidades de $MP_{2,5}$ sobre os marcadores da VFC no repouso e no exercício no GHD e GSC.....	33
Tabela 6	· Modelo de equação de estimativa generalizada evidenciando redução do $HFms^2$, $HFnu$ e aumento de $LFnu$ relacionado ao aumento de $MP_{2,5}$ no repouso do GHD.....	34
Tabela 7	· Modelo de equação de estimativa generalizada (GEE) evidenciando redução do $LFms^2$ relacionado ao aumento de $MP_{2,5}$ no repouso do GSC.....	35
Tabela 8	· Modelo de equação de estimativa generalizada (GEE) evidenciando redução do RMSSD, $LFms^2$ e $HFms^2$ relacionado ao aumento de $MP_{2,5}$ no exercício GHD.....	36

RESUMO

Alveno, DA. Efeito da poluição na variabilidade da frequência cardíaca de controladores de tráfego e taxistas na cidade de São Paulo [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2012.

O estudo da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) é um método que vem sendo usado para a análise da função autonômica cardiovascular frente aumentos da poluição atmosférica por material particulado (MP) em diversas populações, porém esse efeito em controladores de tráfego e taxistas permanece pouco compreendido especialmente durante o exercício.

Objetivos: O presente estudo teve o objetivo de avaliar a resposta autonômica, ao repouso e ao exercício, frente variações da concentração de poluição ($MP_{2,5}$) em indivíduos cronicamente expostos. **Métodos:** Foram estudados 75 trabalhadores da cidade de São Paulo divididos em grupo trabalhadores do tráfego (GTT; $n=57$) e grupo de trabalhadores florestais (GTF; $n=18$), posteriormente os 75 sujeitos foram novamente divididos pela presença ou ausência de comorbidades dando origem ao grupo hipertensão e/ou diabetes (GHD; $n=21$) e grupo sem comorbidades (GSC; $n=54$). As medidas de $MP_{2,5}$ foram realizadas por monitoramento individual da exposição ao poluente e as avaliações ambulatoriais da VFC foram realizadas em 4 dias diferentes, tanto ao repouso quanto durante o exercício leve. **Resultados:** Foi observado que aumentos de $10\mu g/m^3$ de $PM_{2,5}$ levam a redução de $HFms^2$ ao repouso no GTT sem nenhuma alteração durante o exercício. Por outro lado o GTF não apresentou mudanças durante o

repouso, entretanto, durante o exercício o aumento do poluente leva a redução parassimpática (RMSSD), além disso, uma variável observada como interveniente nessa mudança foi a carga horária diária de trabalho exercida. Quando separados por comorbidades o GHD apresentou redução parassimpática ao repouso (HFms² e HFnu) além de aumento simpático (LFnu) e ao exercício redução predominantemente parassimpática (RMSSD, LFms², HFms²), já o GSC apresentou somente redução do LFms² ao repouso sem alterações no exercício. **Conclusão:** Pequenos aumentos nas concentrações de MP_{2,5} levaram a alterações autonômicas em sujeitos cronicamente expostos, além disso essas alterações são mais evidentes nos sujeitos portadores de hipertensão e diabetes do que nos indivíduos saudáveis.

Descritores: Exposição ocupacional/análise, Poluição do ar, Frequência cardíaca/fisiologia, Sistema nervoso autônomo, Exercício, Homens, Meia-idade.

ABSTRACT

Alveno, DA. Pollution effect on heart rate variability of taxi drivers and traffic controllers in São Paulo city [dissertation]. São Paulo: Faculty of Medicine, University of São Paulo; 2012.

The study of heart rate variability (HRV) is a method that has been used for the analysis of cardiovascular autonomic function front air pollution increases by particulate matter (PM) in many populations, but the effect on traffic controllers and taxi drivers remains poorly understood especially during exercise. **Objectives:** This study aimed evaluate the autonomic response, at rest and during exercise, compared to variations in the pollution concentration ($PM_{2,5}$) in chronically exposed subjects. **Methods:** We studied 75 workers of the city of São Paulo divided into group traffic workers (GTT, $n=57$) and group of forest workers (GTF, $n=18$), subsequently the 75 subjects were again divided by comorbidities presence or absence leading the group hypertension and/or diabetes (GHD, $n=21$) and group without comorbidities (GSC, $n=54$). $PM_{2,5}$ measures were performed by individual monitoring of pollutants exposure and ambulatory HRV ratings were performed on 4 different days, both at rest and during light exercise. **Results:** We found that $10\mu g/m^3$ of $PM_{2,5}$ increases lead to $HFms^2$ reduction at rest in GTT with no change during exercise. Moreover GTF showed no changes at rest, however, during exercise, pollutant increased leads to parasympathetic reduction (RMSSD) and the daily workload performed also observed as a intervener variable in this change. When separated by the comorbidities, GHD

decreased parasympathetic at rest (HFms² and HFnu) as well as increased sympathetic (LFnu) and exercise predominantly parasympathetic (RMSSD, LFms², HFms²), the GSC has had only reduced LFms² at rest without changes in exercise. **Conclusion:** Small increases in the PM_{2,5} concentrations led autonomic changes in subjects chronically exposed furthermore these changes are more evident in subjects with hypertension and diabetes than in healthy individuals.

Keywords: Occupational exposure / analysis, Air Pollution, Heart Rate / physiology, autonomic nervous system, Exercise, Men, Middle Age.

Introdução

1. Introdução

1.1. Poluição

Segundo a última resolução do Conselho Nacional do Meio Ambiente (CONAMA), entende-se como poluente atmosférico qualquer forma de matéria ou energia com intensidade e em quantidade, concentração, tempo ou características em desacordo com os níveis estabelecidos e que torne ou possa tornar o ar: impróprio, nocivo ou ofensivo à saúde; inconveniente ao bem estar público; danoso aos materiais, à fauna e flora ou prejudicial à segurança, ao uso e gozo da propriedade e às atividades normais da comunidade (CONAMA. 1990).

A poluição atmosférica, historicamente, tem sido associada a diversos efeitos adversos à saúde humana como no episódio de 1930 ocorrido no vale de Meuse, quando aumentos nas concentrações de poluentes causaram a morte de mais de 60 pessoas em três dias (Nemery et al. 2001); em Londres, uma situação semelhante levou a óbito cerca de 4000 indivíduos em 1952 (Logan 1956) e, nos Estados Unidos da América, na cidade de Donora em 1948 houveram cerca de 20 mortes (Braga et al. 2007; Shrenk et al. 1949). Estudos recentes apontam efeitos semelhantes relativos à morbidade e mortalidade associadas à poluição em cidades brasileiras (Gouveia et al. 2006; Santos et al. 2008).

A cidade de São Paulo, que é uma das maiores capitais do mundo, também apresenta altos níveis de poluição atmosférica com médias que podem variar entre 18 a 22 $\mu\text{m}/\text{m}^3$ de material particulado ($\text{MP}_{2,5}$) (Akinaga et

al. 2009; Matsumoto et al. 2010). Até a década de 1980, a poluição do ar em São Paulo era de origem predominantemente industrial. Porém, a partir de 1990, passou a haver um aumento do controle das emissões industriais e mudanças na ocupação do solo (Toledo e Nardocci. 2011). Associado a isso, ocorreu um aumento da frota de veículos automotores e, hoje, o estado de São Paulo possui uma das maiores frotas do mundo com, aproximadamente, 18,3 milhões de veículos automotores sendo 13,7 milhões de passeio movidos a etanol, gasolina e gás, 1,1 milhões a diesel e 3,5 milhões de motocicletas. Considerando apenas o município de São Paulo atualmente, são 7.324.245 de veículos, o que corresponde a aproximadamente 31% da frota de todo o estado (CETESB 2008; DETRAN 2012; IBGE 2011). Atualmente, a queima de combustíveis fósseis dos veículos automotores é considerada a principal fonte de poluição, principalmente nos motores movidos a diesel que são responsáveis por lançar na atmosfera substâncias tóxicas que podem ser carcinogênicas e até mesmo mutagênicas (Bunger et al. 2007).

A poluição atmosférica é composta pela combinação de partículas sólidas com diferentes diâmetros e gases tóxicos à saúde humana. Os poluentes mais comumente encontrados na atmosfera são o material particulado (MP) e os materiais gasosos que podem ser: ozônio (O_3), dióxido de enxofre (SO_2), monóxido de carbono (CO) e óxidos de nitrogênio (NO_x) (Organização Mundial de Saúde – OMS. 2005). O MP é constituído de todo o tipo de material sólido e líquido que se mantém suspenso na atmosfera e refere-se a uma mistura de partículas que varia em forma, composição e

origem e é fortemente associado à poluição automotiva. (Cançado et al. 2006). As partículas podem ser divididas em primárias ou secundárias. As primárias são produzidas diretamente pelas fontes emissoras, como por desgaste dos pneus no asfalto, suspensão de poeira, grãos de pólen, partículas fúngicas e processos industriais, e as secundárias principalmente sulfatos e nitratos geradas pelo processo de conversão de gás a partículas a partir de NO_x (óxidos de nitrogênio), SO_x (óxidos de enxofre) e também compostos orgânicos voláteis (COVs). O MP pode também ser classificado em frações: grossa, MP_{10} (com diâmetro superior a $2,5 \mu\text{m}$) ou fina, $\text{MP}_{2,5}$ (inferiores a $2,5\mu\text{m}$) (CETESB 2008; Pope et al. 2000). A Organização Mundial de Saúde (OMS) considera de baixo risco para a saúde as exposições agudas (24 horas) menores de $25\mu\text{g}/\text{m}^3$ para $\text{MP}_{2,5}$ e $50\mu\text{g}/\text{m}^3$ para MP_{10} e exposições crônicas (médias anuais) abaixo de $10\mu\text{g}/\text{m}^3$ para $\text{MP}_{2,5}$ e $50\mu\text{g}/\text{m}^3$ para MP_{10} (OMS. 2005).

1.2. A Poluição e as Doenças Cardiovasculares

A poluição atmosférica tem sido frequentemente associada ao aumento da morbidade e mortalidade por doenças cardiorrespiratórias nas grandes cidades em todo o mundo (Chiusolo et al. 2011; Ito et al. 2011; Zhang et al. 2011). Pope et al. (2004) estudaram uma amostra de 500.000 pessoas adultas residentes em cidades norte americanas observaram que o aumento anual de $10\mu\text{g}/\text{m}^3$ nas concentrações de $\text{MP}_{2,5}$ está associado à mortalidade por doenças cardiovasculares (4%), respiratórias (6%) e neoplasias pulmonares (8%). De maneira semelhante Freitas et al. (2004)

constatarem que na cidade de São Paulo houve um aumento de 8% na mortalidade de idosos e 10% nas internações de menores de 15 anos relacionados com o aumento da poluição. Braga et al. em 2007, verificaram que o aumento de $10\mu\text{g}/\text{m}^3$ na poluição por MP_{10} também está associado ao aumento de 4 a 12% nos atendimentos dos prontos socorros por doenças respiratórias entre crianças e adolescentes e de 4% por doenças cardiovasculares entre adultos com idades entre 45 e 64 anos. Avaliando o efeito da redução dos níveis de poluição na morbi-mortalidade, Ballester et al. (2008), consideram que reduções de 5 a $10\mu\text{g}/\text{m}^3$ nos valores da média anual da poluição estão associadas a uma importante diminuição do número de hospitalizações e óbitos em pessoas acima de 30 anos.

Nessa perspectiva, os mecanismos patofisiológicos que explicam a associação positiva entre aumento da poluição, incidência de doenças e óbito, são complexos e podem ser explicados por três maneiras: 1) A inalação de altas concentrações de poluentes ativa macrófagos, que atuam como agentes químicos desencadeando morte celular no interstício pulmonar, liberando mediadores pró-inflamatórios e pró-oxidativos, consequentemente desencadeando inflamações alveolares fazendo com que os poluentes cheguem a corrente sanguínea e ao endotélio dos vasos pulmonares (Kumar et al. 2008); 2) A inflamação pode aumentar a formação de coágulos e a progressão da arteriosclerose (Simkhovich 2008) com consequente aumento do risco de eventos isquêmicos (Lanki et al. 2006) podendo ocorrer, de maneira associada, vasoconstrição arterial permanente que leva à hipertensão arterial sistêmica (Peretz et al, 2008a) e somado aos

efeitos cardiovasculares, a poluição pode ainda originar a produção de nitrosaminas que são potencialmente carcinogênicas (Dietrich et al. 2008; Pryor e Lightsey. 1981; U.S. Environmental Protection Agency. 2008); 3) Os poluentes afetam o sistema nervoso central (SNC) causando alterações no equilíbrio da modulação do sistema nervoso autônomo (SNA). Neste sentido, um estudo mostrou que quando indivíduos jovens são expostos agudamente a altas concentrações de poluentes pode ocorrer predomínio da atividade simpática em relação à atividade parassimpática (Magari et al. 2001).

Conjuntamente, estas condições podem favorecer o surgimento ou agravamento de doenças tais como, hipertensão arterial sistêmica (HAS), isquemia do miocárdio, arritmias (Pal et al. 2011; Shakespeare et al. 1994), trombose (Mills et al. 2007), disfunção endotelial (Tornqvist et al. 2007) e acidente vascular encefálico (Zhang et al. 2011).

1.3. Poluição e Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC)

A VFC é um método eficaz, não invasivo e amplamente utilizado para avaliar modificações no controle autonômico cardíaco tanto em repouso quanto em exercício. (Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology. 1996). Considerando a influencia da poluição nesse controle, a VFC pode ser uma importante ferramenta para avaliar a modulação autonômica frente a aumentos de $MP_{2,5}$ em indivíduos cronicamente expostos. (Park et al. 2005; Santos et al. 2005).

Verifica-se frequentemente uma associação entre a instabilidade do SNA mensurado pela VFC e os aumentos nas concentrações de poluentes

atmosféricos (Peretz et al. 2008b). Os dados da VFC podem ser obtidos por meio de 2 instrumentos: eletrocardiograma (ECG) e frequencímetro. Várias medidas de análise agrupadas em métodos lineares e não lineares podem ser utilizadas para avaliação da VFC. Existem diversos tipos de métodos não lineares baseados na teoria do caos para avaliação da VFC (Guzzetti et al. 2005). Para os métodos lineares existem basicamente dois tipos de análise da VFC: no domínio do tempo e no domínio da frequência (Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology. 1996).

A avaliação da VFC permite estabelecer relações com o controle do sistema nervoso autônomo (SNA) sobre o coração. O SNA é composto pelo sistema nervoso simpático (SNS) e pelo sistema nervoso parassimpático (SNP) que a partir de suas fibras eferentes simpáticas lentas e parassimpáticas rápidas, modula a frequência cardíaca (FC) (Johnson. 2000). Tanto a inervação autonômica quanto substâncias químicas, como acetilcolina e noradrenalina, podem modificar a atividade cardíaca, o que faz com que sejam considerados reguladores dessa atividade, sendo possível adaptar-se às variações metabólicas com o objetivo de preservar a homeostase. Nesse sentido, a frequência cardíaca (FC) é modulada pelo SNA sendo que seu aumento é decorrente da estimulação do SNS e menor atividade do SNP. De maneira inversa, a bradicardia depende basicamente da ativação parassimpática e inibição simpática (Johnson. 2000; Kandell et al. 2000). Existem diversos fatores que podem interferir no controle autonômico como: a respiração, o exercício físico, o estresse mental, as

alterações hemodinâmicas e metabólicas, o sono, o ortostatismo, bem como compensação de desordens induzidas por doenças. O que se espera de indivíduos jovens e sem comorbidades ao repouso, é uma predominância da atividade do SNP em relação ao SNS. Enquanto que em indivíduos que apresentam fatores de risco como baixos níveis de condicionamento cardiorrespiratório, resistência à insulina ou doenças cardiovasculares, pode ser observado tanto aumento simpático como diminuição parassimpática resultando na diminuição da VFC (Acharya et al. 2006; Paschoal et al. 2006; Sullivan et al. 2005). Além do aumento da idade e presença de doenças cardiovasculares pré-existentes, atualmente sabe-se que a diminuição da VFC, se apresenta como fator de risco para o aparecimento de eventos cardíacos (Gold et al. 2005; Villegas et al. 2011).

O estudo do controle autonômico cardiovascular por meio da análise da VFC vem sendo discutido a fim de se elucidar de que maneira a poluição exerce interferência nessa variável (Sullivan et al. 2005; Wheeler et al. 2006). Os resultados sobre esse efeito são controversos quanto aos efeitos do aumento de poluentes como: MP_{10} , $MP_{2,5}$, NO_2 , ozônio (O_3) e partículas de carbono no controle autonômico de indivíduos sem comorbidades ou com doenças pré existentes como em estudos que mostram uma diminuição parassimpática (Schneider et al. 2010; Zanobetti et al. 2010) e outros estudos que evidenciam diminuição simpática (Liao et al. 2004). O estudo de Hartog et al. (2009) verificou uma diminuição parassimpática sem alterações simpáticas em indivíduos com doenças coronarianas associadas ao aumento nas concentrações de $MP_{2,5}$ em cidades européias. Já, Fakhiri

(2009) observaram aumento da atividade parassimpática em indivíduos saudáveis expostos às altas concentrações de $MP_{2,5}$. Entretanto, é possível encontrar estudos que não observaram alterações significantes na VFC frente a variações da concentração desse poluente tanto em indivíduos jovens saudáveis (Mills et al. 2011), quanto em idosos com doenças cardiovasculares (Sullivan et al. 2005). Possíveis explicações para tantas controvérsias podem ser relativas às idades dos sujeitos, métodos de medição da poluição ou da VFC, presença de comorbidades, nível de condicionamento físico além de variações na composição da poluição e concentrações das exposições aos diferentes poluentes. Em suma, independentemente da exposição (aguda ou crônica), pode-se notar com frequência redução da VFC frente aumentos da poluição.

1.4. Efeitos da poluição no sistema cardiovascular e VFC ao exercício

Frequentemente, os efeitos da poluição na saúde de jovens e sem doenças associadas passam despercebidos ao repouso, entretanto durante a prática de atividade física, podem ser evidenciadas alterações relativas à exposição a altas concentrações de poluentes como mostram alguns estudos que encontraram alterações cardiovasculares como anormalidades eletrocardiográficas e diminuição na perfusão miocárdica ao submeter adultos jovens a esforços máximos e submáximos (Adir et al. 1999; Volpino et al. 2004). Além disso, estudos que avaliaram capacidade aeróbia máxima sob diferentes concentrações de poluição, constataram que consumo máximo de oxigênio (VO_2 máx) e limiar anaeróbio (LA) podem apresentar-se

diminuídas em exposições agudas aos poluentes quando comparados aos dias menos poluídos ou à exposição ao ar filtrado (Adir et al. 1999; Carlisle e Sharp. 2001). Os efeitos da poluição em indivíduos com doenças cardiovasculares podem ser mais evidentes visto que portadores de doença coronariana estável apresentaram risco de depressão do segmento ST até 3 vezes maior durante a realização de teste de esforço submáximo associado a aumentos nas concentrações de material particulado $MP_{2,5}$ quando comparados às avaliações nas quais os sujeitos inalavam ar filtrado ou em dias menos poluídos (Gold et al. 2005; Pekkanen et al. 2002). Um estudo realizado com indivíduos jovens mostrou que a quantidade de partículas finas que se depositam no trato respiratório durante a realização de exercícios moderados é de 4 a 5 vezes superiores quando comparado ao repouso principalmente devido ao aumento da ventilação, fato esse que associado ao aumento do estresse cardíaco durante a atividade física, podem explicar algumas alterações cardiovasculares dentre elas alterações autonômicas identificadas por meio da análise da VFC (Daigle et al. 2003).

Assim, a poluição pode ser considerada um fator de risco cardiovascular e sua influência no controle autonômico em repouso vem sendo estudada. Entretanto, a relação entre o efeito da exposição aos poluentes e alterações na VFC durante o exercício até o presente momento foi pouco elucidada, possivelmente pela dificuldade de padronização de um método de avaliação dessas variáveis ao esforço bem como para a realização de medidas individuais dos poluentes inalados. Dentre os estudos que relacionam a poluição com a VFC durante o esforço, está o de Gold et

al. (2000) que avaliaram 21 indivíduos de meia idade e idosos cronicamente expostos à poluição em repouso e ao exercício moderado. Os autores observaram que aumentos da poluição levaram à diminuição da VFC por meio da redução da atividade parassimpática, porém no exercício, não foi encontrada qualquer alteração autonômica relacionada à poluição. De maneira semelhante, Langrish et al. (2009) analisaram a resposta aguda da VFC de indivíduos jovens durante uma caminhada de 2 horas pelo centro urbano de Beijing (China), com e sem o uso de uma máscara facial e os autores observaram maior ativação simpática com o uso da máscara facial. Ainda nessa direção, outro estudo avaliou o efeito agudo da poluição na VFC de jovens ciclistas imediatamente após realizarem percursos pré-determinados em situações com diferentes concentrações de O_3 , NO_2 e $MP_{2,5}$ e verificaram um aumento simpático e diminuição parassimpática nas situações de maior concentração desses poluentes (Weichenthal et al. 2011). Tendo em vista a escassez de estudos da VFC durante os exercícios relacionados à poluição, mostra-se relevante o estudo de variações autonômicas cardiovasculares, durante o esforço, em sujeitos expostos cronicamente à poluição, numa tentativa de demonstrar o comportamento autonômico mediante as variações diárias das concentrações de poluentes e ainda se esse comportamento difere de situações de repouso.

Diante de tal perspectiva e tendo como parâmetro a má qualidade do ar respirado em regiões metropolitanas das grandes cidades, faz-se necessária a realização de estudos para compreensão dos efeitos dos poluentes atmosféricos sobre a modulação autonômica do sistema

cardiovascular. Torna-se ainda mais relevante o estudo de profissionais que estão expostos cronicamente a altos níveis de poluição e possivelmente mais suscetíveis a sofrer com efeitos adversos dos poluentes e doenças decorrentes dessa exposição (Santos et al. 2005; Wu et al. 2010).

Objetivos

2. Objetivos

2.1. Objetivos Gerais

O presente estudo teve o objetivo de avaliar a resposta autonômica, ao repouso e ao exercício, frente a variações da concentração de poluição em indivíduos cronicamente expostos bem como avaliar se a presença de comorbidades interfere nessa resposta.

2.2. Objetivos Específicos

- Comparar a resposta autonômica ao repouso e ao exercício, frente a variações da concentração de poluição entre trabalhadores de tráfego e trabalhadores florestais ao repouso.
- Comparar a resposta autonômica ao repouso e ao exercício, frente a variações da concentração de poluição entre trabalhadores de tráfego e trabalhadores florestais ao exercício.
- Comparar a resposta autonômica ao repouso e ao exercício, frente a variações da concentração de poluição entre indivíduos com comorbidades e sem comorbidades ao repouso.
- Comparar a resposta autonômica ao repouso e ao exercício, frente a variações da concentração de poluição entre indivíduos com comorbidades e sem comorbidades ao exercício.

Materiais e método

3. Materiais e método

3.1. Sujeitos

O presente estudo foi de caráter observacional e longitudinal e é parte integrante de um grande estudo visando avaliar os efeitos da poluição na saúde de trabalhadores cronicamente expostos. O presente estudo contou com a participação de 104 voluntários sendo 84 trabalhadores de tráfego e um grupo controle composto por 20 funcionários do Parque Estadual Horto Florestal do município de São Paulo. O grupo controle foi escolhido em virtude de trabalhar e residir em uma área mais afastada do centro urbano da capital e, portanto, possivelmente menos sujeitos ao tráfego intenso, e expostos a menores concentrações de poluentes atmosféricos.

Os critérios de inclusão considerados foram: pertencer ao gênero masculino, exercer a mesma função profissional há mais de um ano, realizar carga horária de trabalho superior a 6 horas diárias, ter idade inferior a 65 anos, ser não fumantes ou ex-fumantes há mais de um ano. Os voluntários trabalhadores do tráfego e os funcionários do Horto Florestal deveriam ser residentes do município de São Paulo. O critério de exclusão foi a não realização ou perda de 2 ou mais avaliações.

3.1.1. Aspectos Éticos

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) (CAPPesq 565/07)) (ANEXO A). Todos os voluntários foram previamente esclarecidos e orientados a respeito de suas participações nos testes, do caráter não invasivo destes e também quanto aos procedimentos utilizados. Após concordarem em participar do estudo, todos os voluntários assinaram um termo de consentimento formal (ANEXO B).

3.2. Delineamento Experimental

Os trabalhadores foram recrutados pelas empresas que trabalham e os que cumprissem os critérios de inclusão e aceitassem participar do estudo deveriam comparecer ao HC-FMUSP por 5 dias distintos. No primeiro dia, foi realizada uma pré-avaliação apenas para a explicação de todos os procedimentos, após assinarem um termo de consentimento, passaram por avaliação médica, e então, os voluntários eram divididos em duplas para a realização das avaliações que compuseram o estudo e eram reagendados para outros 4 retornos ao hospital. Cada indivíduo deveria passar por quatro avaliações idênticas, sendo estas realizadas uma vez por semana, em diferentes dias da semana (3^a, 4^a, 5^a e 6^a feira), por 4 semanas consecutivas. Por exemplo, caso um indivíduo iniciasse sua participação em uma 4^a feira, ele deveria retornar na 5^a feira da próxima semana e assim consequentemente até completar as 4 avaliações. Os dias de início da participação de cada sujeito foram escolhidos de maneira aleatorizada por

meio de sorteio. Essas avaliações ocorreram no Prédio dos Ambulatórios do HC-FMUSP. No dia anterior a cada avaliação, os voluntários receberam um medidor portátil e individual para a quantificação das concentrações de $MP_{2,5}$ por 24 horas. No dia seguinte, os voluntários retornavam ao hospital no período da manhã (09:00 – 11:00h) para a devolução do equipamento. Então respondiam a um questionário de intercorrências sobre as últimas 24 horas (ANEXO C) com a finalidade de observar mudanças no estado geral de saúde.

Em seguida, foram submetidos à análise da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) ao repouso e ao exercício. Logo após, o retorno do voluntário era reagendado para a próxima semana quando seriam repetidos os procedimentos de maneira idêntica. Esses procedimentos foram repetidos por 4 semanas seguidas.

3.3. Métodos de Avaliação

3.3.1. Avaliação Inicial

Foi realizada apenas para a explicação do protocolo, assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), avaliação médica para identificação de presença de doenças e obtenção de dados antropométricos. Ao final dos procedimentos os voluntários foram informados sobre os dias, horários e local que deveriam comparecer ao HC-FMUSP para o início das coletas. Além disso, os sujeitos receberam orientações para a não ingestão de bebidas alcoólicas, café e chá, fazerem refeições leves, não realizarem

atividades físicas intensas por pelo menos 24 horas antes dos testes e levarem roupas e tênis adequados para realização de caminhada em esteira.

3.3.2. Avaliação do Material Particulado (MP_{2,5})

Em cada um dos quatro momentos em que foram avaliados, os voluntários receberam e levaram consigo no dia anterior às coletas de dados, medidores individuais de MP_{2,5} que deveriam permanecer funcionando por 24 horas até sua entrega no dia seguinte. O MP_{2,5} foi quantificado com um impactador gravimétrico com vazão de 4,0 litros/minuto (Air Check XR 5000 – modelo 210-5000). No dia da avaliação, os equipamentos foram retirados, então os voluntários foram encaminhados para a avaliação da medida da VFC.

3.3.2.1. Amostragem de Campo

A sonda para coleta do material particulado foi desenvolvida na Escola de Saúde Pública da Harvard e utiliza um equipamento para medir concentrações de PM_{2,5} com vazão de 4,0 litros/minuto. O ar entra pela porção superior do equipamento através de uma mangueira flexível próxima ao ombro do voluntário. O impactador equivale a uma barreira ao fluxo de ar capturado que, após acelerado, é direcionado a um disco onde um rebaixo acomoda graxa de silicone, chamado de disco impactador. Devido a maior inércia, as partículas com diâmetro aerodinâmico maior que 2,5µm, não conseguem desviar do disco e se chocam contra sua superfície, aderindo à graxa de silicone já depositada.

O material particulado remanescente em suspensão no fluxo de ar, após desviar do disco impactador, é coletado em um filtro com diâmetro de 37mm, instalado na parte inferior do impactador.

A manutenção da vazão constante de ar é feito por um controlador de fluxo isotérmico montado na bomba de vácuo que monitora e regula a alimentação de força do motor elétrico continuamente, mantendo a vazão de ar previamente regulada, ajustada com o uso de um medidor de ar de passagem, chamado rotâmetro, montado na entrada de ar. A bomba de vácuo já dispõe de um contador de tempo (horímetro), que é zerado logo após a regulagem de vazão de ar e imediatamente antes de se iniciar a amostragem.

O amostrador na condição de operação de campo está apresentado na Figura 1 e na Figura 2 o sistema de calibração da vazão.

FIGURA 1 - Componentes principais do amostrador de material particulado fino com vazão de 4 lpm, com impactador desenvolvido na Escola de Saúde Pública da Harvard.

FIGURA 2: Sonda de amostragem e calibrador composto por medidor de vazão (rotâmetro) e mangueira

3.3.2.2. Análise Laboratorial do Filtro – (Pesagem)

A gravimetria consiste na pesagem dos filtros antes e após a coleta de material particulado, a fim de se obter a massa do material depositado. A partir da massa obtida e, do volume total de ar amostrado no coletor de material particulado, é possível calcular a concentração média do material particulado inalável fino ($PM_{2,5}$) no local para o período amostrado. Esta etapa requer o controle de umidade e temperatura, que foi realizada em laboratório onde os filtros permanecem por um período mínimo de 24 horas em um ambiente com controle de temperatura e umidade relativa do ar ($T \cong 22^{\circ}C$ e $UR \cong 45\%$), evitando interferência desses fatores nos resultados como mostrado na Figura 3.

Após o período de condicionamento, cada filtro é submetido a três pesagens consecutivas em uma balança da marca Mettler Toledo modelo UMX2 operando com precisão de $1\mu g$. As pesagens ocorreram com intervalo mínimo de 4h. O peso do filtro é definido como a média aritmética das 3 pesagens válidas. Em cada pesagem o filtro passou por um eliminador de cargas eletrostáticas, com o intuito de se diminuir a eletricidade estática presente nos filtro, como mostrado na Figura 4.

Figura 3 - Condicionamento dos filtros antes da pesagem

Figura 4 - Mesa de pesagem com a balança e o eliminador de carga estática

3.3.2.3. Cálculo da Concentração de Poluentes

A partir dos resultados da amostragem de campo e do processo de pesagem é possível estimar a concentração média do MP_{2,5} no período da amostragem pela aplicação da seguinte equação:

$$MP_{2,5\text{médio}} [\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}] = (P_{\text{sujo}} - P_{\text{limpo}}) / (V)$$

Onde:

- P_{sujo} é a média das 3 pesagens do filtro após a exposição
- P_{limpo} é a média das 3 pesagens do filtro antes da exposição
- V é o volume de ar amostrado no período da amostragem, em m³.

As seguintes condições de amostragem de campo são verificadas previamente à aplicação dessa equação, constituindo etapa de validação da amostragem e do processo laboratorial:

- P_{sujo} > P_{limpo}
- V medido no totalizador de vazão deve ser compatível ($\pm 15\%$) com o produto da vazão média do indicador de vazão de ar pela duração da amostragem, obtida diretamente do horímetro.

3.3.3. Avaliação da Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC)

A realização das medidas foi feita sempre no período da manhã entre 09:00 e 11:00h e, inicialmente, os voluntários receberam um

questionário de intercorrências sobre as últimas vinte e quatro horas (ANEXO C) que consistia em detectar mudanças recentes relativas ao estado geral de saúde e ao uso de medicamentos que pudessem interferir ou contra indicar a avaliação.

Os intervalos R-R foram capturados utilizando o frequencímetro da marca Polar modelo RS800 validado para essa população (Gamelin et al. 2006; Vanderlei et al. 2008). A coleta dos dados de VFC foi avaliada em 4 momentos: no primeiro momento, chamado de repouso os indivíduos permaneceram em decúbito dorsal sobre uma maca (15 minutos), em seguida foi solicitado aos indivíduos que ficassem em posição ortostática (7 minutos), no terceiro momento, os sujeitos foram submetidos a um período de exercício em esteira rolante, que consistia em caminhada com intensidade leve, entre 60 a 70% da FC máxima, proposta pela fórmula de FC máxima predita para a idade do indivíduo = $[208 - (0,7 \times \text{idade})]$ (Tanaka et al. 2001) (7 minutos). Finalmente após o exercício os voluntários realizaram um período de recuperação novamente em decúbito dorsal (10 minutos). Todos os momentos foram avaliados em respiração espontânea e os sujeitos ainda foram instruídos a não dormirem e nem falarem durante todo o procedimento (Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. 1996). A VFC foi registrada durante toda a sessão e a pressão arterial (PA) aferida após o último minuto de cada momento por meio de um monitor automático de PA de pulso da marca Microlife®.

Análise da VFC: Os dados foram gravados no relógio do frequencímetro e transferidos via infravermelho para o computador a fim de serem analisados pelo *Software Polar Precision Performance* (release 3.00, Kempele, Finlândia). Adicionalmente, os intervalos R-R passaram por uma edição manual a fim de se remover os artefatos e batimentos ectópicos que foram substituídos pela média dos valores adjacentes (anterior e posterior). Os segmentos que apresentaram mais que 3% dos intervalos R-R editados foram excluídos da análise.

Após a transformação de Fourier e filtragem dos ruídos, por meio do programa *Kubios HRV Analysis Software* versão 2.0, cedido pelo grupo de Análises de Sinais Biológicos da Universidade de Kuopio (Gall et al. 2004; Pichon et al. 2005), os parâmetros da VFC foram analisados no domínio do tempo e da frequência. As medidas no domínio do tempo baseiam-se na determinação da duração dos intervalos entre os complexos QRS (despolarização ventricular). Um parâmetro clássico que reflete a atividade parassimpática foi analisado, RMSSD (raiz quadrada da soma das diferenças sucessivas entre intervalos RR normais adjacentes ao quadrado). A análise no domínio da frequência é feita por meio de análise espectral dos intervalos adjacentes das ondas R. O componente de alta frequência (HF, 0.15–0.4 Hz) é mediado, sobretudo, pela atividade vagal, enquanto o componente de baixa frequência (LF, 0.04–0.15 Hz) representa ambas com predominância para a modulação simpática. Subprodutos dessa análise, como a relação LF/HF, refletem o balanço simpato-vagal sobre o coração (Mizukoshi et al. 2010). Foram, portanto, adotados intervalos dos cinco

minutos ou trezentos segundos finais de cada fase, considerando os minutos iniciais como um período de adaptação (Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. 1996).

3.3.4. Análise Estatística

Foi realizada análise descritiva para as variáveis: idade, IMC, circunferência abdominal, pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica, frequência cardíaca de repouso, tempo de trabalho, carga horária diária. Os dados estão expressos em média e intervalo de confiança (5% – 95%) e valores mínimos e máximos. Para a comparação entre grupos foi realizado um teste t, para dados paramétricos (idade, Índice de massa corporal – IMC, pressão arterial) e Mann-Whitney nos dados não paramétricos como os da VFC.

Para estimar os efeitos do poluente ($MP_{2,5}$) nos desfechos ao longo do período do estudo foram adotadas as equações de estimação generalizadas (*generalized estimating equations* – GEE) considerando efeitos fixos para medidas repetidas. Esse método foi proposto por Zeger e Liang (1986) para análise de dados longitudinais ou de medidas repetidas, em que medidas seriadas de determinada variável são realizadas ao longo de um período de tempo. Nessa situação, assume-se a existência de correlações entre as medidas realizadas em um mesmo indivíduo. Além disso, os indivíduos incluídos nos estudo pertencem a um grupo específico de trabalhadores expostos ao tráfego.

Para as análises de variabilidade da frequência cardíaca foram definidos modelos específicos para cada desfecho e poluente, controlando-se para idade, tempo de trabalho, tempo diário de exposição, índice de massa corpórea, circunferência abdominal, e para a presença de diabetes mellitus e hipertensão arterial sistêmica. Os resultados, desse modo, foram apresentados como estimativas de variação nos desfechos, e respectivos intervalos de confiança de 95%, decorrentes de acréscimos de 10 unidades nas concentrações de $MP_{2,5}$ ($\mu\text{g}/\text{m}^3$). Foi adotado nível de significância para os testes estatísticos de 5% ($p < 0,05$).

Resultados

4. Resultados

Foram estudados 104 indivíduos e 29 foram excluídos, 22 por não realizarem ao menos 3 das 4 avaliações propostas (20 trabalhadores do tráfego e 2 trabalhadores florestais) e 7, todos trabalhadores de tráfego, por excesso de interferência nos dados do frequencímetro. Finalizaram o estudo 75 voluntários (57 trabalhadores do tráfego e 18 trabalhadores florestais) e os dados antropométricos, clínicos e descritivos da população estudada podem ser observados na Tabela 1. Os 2 grupos foram compostos, predominantemente, por indivíduos de meia idade e apesar de a idade máxima encontrada ter sido de 63 anos, nenhum dos indivíduos do grupo de trabalhadores florestais (GTF) e apenas 3,5% indivíduos do grupo de trabalhadores do tráfego (GTT) tinham idades acima de 60 anos. O índice de massa corporal (IMC) médio de ambos os grupos evidenciou sobrepeso dos sujeitos, sendo que 56,1% do GTT e 38,8% do GTF apresentaram IMC entre 25,0 e 29,9kg/m² e 22,8% dos GTT e 27,7% do GTF apresentaram IMC maior que 30kg/m² (obesidade). Apesar os sujeitos se apresentarem normotensos e normocárdicos ao repouso, as médias de circunferência abdominal apresentaram valores limítrofes de risco aumentado para doenças cardiovasculares e metabólicas ($\cong$ 102cm) (OMS, 1998). O GTF apresentou maior tempo no exercício da função, entretanto o GTT realiza maiores cargas horárias diárias médias. Ainda na Tabela 1, pode-se observar que a exposição à poluição por MP_{2,5} no GTT foi maior que o dobro das concentrações a que os trabalhadores florestais foram expostos e

apesar disso, os valores médios encontrados nos dois grupos são considerados elevados. A média das respostas dos dados de VFC LFms², LFnu, RMSSD, HFms² e HFnu além da relação entre as unidades normalizadas (LF/HF), está demonstrada ao repouso e ao exercício na Tabela 1, não foram observadas diferenças para nenhuma das variáveis entre os grupos e percebe-se que em ambos, ao repouso, LFms² e LFnu, e a relação LF/HF se apresentam elevados o que sugere uma predominância de atividade simpática ao repouso em todos os sujeitos analisados.

Tabela 1 – Análise descritiva das características biodemográficas e clínicas dos participantes do estudo separados pelas profissões.

N=75	GTT	GTF	P
<u>ANTROPOMÉTRICOS</u>	(n=57)	(n=18)	
Idade (anos)	45,9 (31,8-59,2)	48,4 (36,1-59,5)	NS
IMC (kg/m ²)	27,7 (22,2-34,2)	26,8 (19,5-32,8)	NS
Circunferência Abdominal (cm)	99,4 (81,6-120,4)	98,4(84-114)	NS
<u>CLÍNICOS</u>			
PAS (mmHg)	120,5 (100,0-146,0)	127,0(107,2-156,7)	NS
PAD (mmHg)	80,1 (70,0-95,0)	79,1(61,5-99,0)	NS
FC repouso (bpm)	71 (55,6-89,2)	67,3(53,5-85,7)	NS
Tempo de trabalho (anos)	9,6 (1,0-20,2)	16(4,2-29,4)*	0,003
Carga Horária diária (horas)	11,1 (6,0-16,0)	9,2(9,0-10,0)*	0,030
<u>POLUIÇÃO</u>			
MP _{2,5} (µg/m ³)	46,0 (16,3-96,9)	22,3 (7,2–38,3)*	0,001
<u>VFC REPOUSO</u>			
RMSSD	25,4 (10,0-51,1)	24,4 (9,3-50,5)	NS
LFms ²	683,2 (68,8-2088,2)	583,6 (57,9-1439,9)	NS
HFms ²	258,7 (30,9-908,7)	245,9 (25,3-929,9)	NS
LFnu	71,1 (42,2-90,7)	71,2 (40,1-90,7)	NS
HFnu	28,8 (9,2-57,7)	28,7 (9,2-59,8)	NS
LF/HF	3,9 (0,7-9,7)	3,7 (0,6-10,0)	NS
<u>VFC EXERCÍCIO</u>			
RMSSD	4,8 (2,4-8,9)	4,7 (2,4-7,5)	NS
LFms ²	23,4 (3,0-66,0)	31,8 (3,0-114,7)	NS
HFms ²	8,0 (1,0-25,4)	9,7 (1,0-33,9)	NS
LFnu	71,1 (42,2-90,7)	73,3 (46,6-91,7)	NS
HFnu	28,8 (7,9-58,4)	26,8 (8,3-53,3)	NS
LF/HF	4,1 (0,7-11,5)	4,0 (0,8-11,0)	NS

Legenda: Os dados estão apresentados como média e intervalo de confiança de 95%. IMC – Índice de massa corporal; cm – centímetros; kg/m² – quilograma por metro quadrado; PAS – Pressão arterial sistólica; PAD – Pressão arterial diastólica; mmHg – milímetros de mercúrio; FC repouso – frequência cardíaca de repouso; MP_{2,5} – material particulado; µg/m³ - micrograma por metro cúbico; VFC – variabilidade da frequência cardíaca; RMSSD - raiz quadrada da soma das diferenças sucessivas entre intervalos RR normais adjacentes ao quadrado; LF - componente de baixa frequência; HF – componente de alta frequência; ms – milissegundos; LF/HF – relação simpático-parassimpática; GTT – grupo de trabalhadores do tráfego; GTF – grupo de trabalhadores florestais; NS – não significativo; * - p<0,05.

Na Tabela 2, verifica-se que o aumento de 10 unidades de $MP_{2,5}$ leva a uma redução do $HFms^2$ nos trabalhadores de tráfego ao repouso e também redução de RMSSD nos trabalhadores florestais ao exercício que sugere redução parassimpática nessas situações. Foram apresentadas na tabela 3 somente as análises de equações de estimativas generalizadas (GEE) dos dados da VFC que apresentaram significância em relação ao poluente. Pode ser observado na Tabela 3 que apesar de terem sido controladas outras variáveis consideradas possivelmente intervenientes na regulação autonômica, o material particulado é o único fator que interfere na redução do $HFms^2$ ao repouso no GTT, já no exercício do grupo GTF, além do $MP_{2,5}$ a carga horária é um fator que amplifica essa relação negativa com o RMSSD. Foram considerados para um $p < 0,05$ os resultados de Z robusto que apresentaram valores superiores a 1,96.

Tabela 2 - Efeito da variação de 10 unidades de $MP_{2,5}$ sobre os marcadores da VFC no repouso e no exercício do GTT e GTF.

	REPOUSO		EXERCÍCIO	
	GTT	GTF	GTT	GTF
RMSSD	-0,36	-0,10	-0,02	-0,26*
LFms ²	-28,7	-3,90	-0,62	-8,05
HFms ²	-9,82*	-1,38	0,06	-1,80
LFnu	0,55	0,48	0,05	0,66
HFnu	-0,56	-0,48	-0,06	-0,06
LF/HF	-0,02	-0,16	-0,04	0,25

Legenda: Os dados estão apresentados como variações dos desfechos com respectivos intervalos de confiança (95%). Foram incluídas nos modelos específicos as seguintes covariáveis: $MP_{2,5}$, idade, tempo de trabalho em anos, carga de trabalho diária em horas e circunferência abdominal, * $p < 0,05$.

Tabela 3 – Modelo de equação de estimativa generalizada evidenciando redução do HFms² ao repouso do GTT e RMSSD ao exercício de GTF.

	HFms ² no GTT ao repouso VARIAÇÃO	Z ROBUSTO	RMSSD no GTF ao Exercício VARIAÇÃO	Z ROBUSTO
MP_{2,5}	-0,98*	-1,98	-0,02*	-2,06
Idade	-4,31	-1,71	0,001	0,03
T. Trabalho	-1,84	-0,71	0,08	1,53
C. Horária	-10,71	-1,68	-0,54*	-2,70
C. Abdom	-0,99	-0,54	0,007	0,19

Legenda: Dados de RMSSD, controlados para partículas finas de material particulado (MP_{2,5}), Idade, Tempo de trabalho (T. Trabalho), Carga horária diária (C. Horária), circunferência abdominal (C. Abdominal). * (p<0,05)

A presença de comorbidades foi considerada e neste caso os indivíduos dos grupos (GTT e GTF) foram avaliados como grupo único e então divididos pela presença ou ausência de diabetes mellitus (DM) e/ou hipertensão arterial sistêmica (HAS). Assim, foram formados 2 grupos, um deles composto por 21 indivíduos com diagnóstico médico de HAS e/ou DM, denominado (GHD). O outro grupo foi composto por 54 indivíduos sem comorbidades denominado (GSC).

Os dados antropométricos, clínicos e descritivos da população estudada estão apresentados na Tabela 4 e foi observado que os indivíduos saudáveis são mais jovens, com menor IMC e circunferência abdominal que os sujeitos com comorbidades. Os grupos (GHD e GSC) apresentaram valores normais de pressão arterial (PA) e frequência cardíaca (FC), mas a pressão arterial sistólica (PAS) e a FC se apresentam mais elevadas no GHD.

Não foram encontradas diferenças entre os grupos para as médias de concentrações de MP_{2,5}, apesar disso na análise dos valores basais da VFC ao repouso, pode-se observar maior atividade autonômica no grupo

saudável nas variáveis simpáticas e parassimpáticas (RMSSD, $LFms^2$, $HFms^2$). Durante o exercício, o RMSSD não mostrou diferença entre os grupos, entretanto foram observados novamente que os sujeitos saudáveis respondem com maiores valores para: $LFms^2$, $HFms^2$, $LFnu$ e a relação LF/HF e menores valores basais de $HFnu$ em relação aos sujeitos do GHD.

Tabela 4 – Análise descritiva das características biodemográficas e clínicas dos participantes do estudo separados pela presença ou ausência de comorbidades.

N=75	GHD	GSC	P
<u>ANTROPOMÉTRICOS</u>			
	(n=21)	(n=54)	
Idade (anos)	53,7 (47,0-63,0)	43,5 (31,0-56,3)*	0,001
IMC (kg/m ²)	31,1 (27,3-37,3)	26,1 (20,0-33,3)*	0,001
Circ. Abdominal (cm)	110,4(96,9-127,4)	94,7(80,0-109,0)*	0,001
<u>CLÍNICOS</u>			
PAS (mmHg)	129,1 (113,0-150,0)	121,5(100,0-156,0)*	0,003
PAD (mmHg)	81,8 (66,0-99,0)	78,6(61,0-94,0)	0,124
FC repouso (bpm)	73,2 (58,0-90,0)	66,0(53,0-86,0)*	0,001
T. de trabalho (anos)	15,4 (2,0-29,0)	9,3(1,0-19,0)*	0,003
Carga Horária diária (horas)	10,6 (7,0-16,0)	10,5(6,0-16,0)	0,742
<u>POLUIÇÃO</u>			
MP _{2,5} (µg/m ³)	33,7 (11,4-79,2)	36,5 (12,6 – 76,7)	0,206
<u>VFC REPOUSO</u>			
RMSSD	19,2 (7,0-38,0)	27,5 (11,8-59,4)*	0,001
LFms ²	382,0 (51,7-1147,9)	767,8 (103,0-2165,8)*	0,001
HFms ²	144,4 (15,9-395,1)	299,5 (46,6-1011,6)*	0,001
LFnu	71,4 (34,8-94,6)	71,0 (43,2-89,0)	0,502
HFnu	28,5 (5,3-65,1)	28,9 (10,9-56,7)	0,524
LF/HF	4,7 (0,5-17,5)	3,5 (0,7-8,1)	0,572
<u>VFC EXERCÍCIO</u>			
RMSSD	5,0 (2,3-10,8)	4,7 (2,4-7,9)	0,799
LFms ²	16,5 (2,0-44,0)	27,8 (5,0-78,7)*	0,001
HFms ²	6,4 (1,0-16,4)	9,2 (1,0-31,5)*	0,001
LFnu	66,0 (34,5-87,2)	73,7 (48,3-92,6)*	0,001
HFnu	34,0 (12,7-65,4)	26,2 (7,3-51,6)*	0,001
LF/HF	2,8 (0,5-6,3)	4,6 (0,9-12,6)*	0,001

Legenda: Os dados estão apresentados como média e intervalo de confiança de 95%. IMC – Índice de massa corporal; cm – centímetros; kg/m² – quilograma por metro quadrado; PAS – Pressão arterial sistólica; PAD – Pressão arterial diastólica; mmHg – milímetros de mercúrio; FC repouso – frequência cardíaca de repouso; MP_{2,5} – material particulado; µg/m³ - micrograma por metro cúbico; VFC – variabilidade da frequência cardíaca; RMSSD - raiz quadrada da soma das diferenças sucessivas entre intervalos RR normais adjacentes ao quadrado; LF - componente de baixa frequência; HF – componente de alta frequência; ms – milissegundos; LF/HF – relação simpático-parassimpática; GHD – grupo com diabetes mellitus e hipertensão arterial sistêmica; GSC – grupo sem comorbidades; NS – não significativo; * - p<0,05.

Na tabela 5 verifica-se que o aumento de 10 unidades de $MP_{2,5}$ no GHD leva a uma redução do $HFms^2$, $HFnu$ e $LFnu$ e no GSC podemos observar maior redução do $LFms^2$ ao repouso. Durante o exercício, o aumento do $MP_{2,5}$ reduz o RMSSD, $HFms^2$ e $LFms^2$ no GHD, evidenciando maior retirada vagal em ambas situações sendo que no GSC não foi observado nenhum efeito.

Tabela 5 - Efeito da variação de 10 unidades de $MP_{2,5}$ sobre os marcadores da VFC no repouso e no exercício do GHD e GSC.

	REPOUSO		EXERCÍCIO	
	GHD	GSC	GHD	GSC
RMSSD	-0,32	-0,42	-0,30*	0,03
$LFms^2$	22,69	-42,85*	-5,14*	-0,71
$HFms^2$	-26,28*	-8,21	-1,27*	0,20
$LFnu$	2,09*	-0,01	0,29	-42,48
$HFnu$	-2,09*	0,08	0,18	-0,07
LF/HF	0,09	-0,03	0,09	0,04

Legenda: Os dados estão apresentados como variações dos desfechos com respectivos intervalos de confiança (95%). Foram incluídas nos modelos específicos as seguintes covariáveis: $MP_{2,5}$, idade, tempo de trabalho em anos, carga de trabalho diária em horas e circunferência abdominal, * $p < 0,05$.

Foram apresentadas nas tabelas 6, 7 e 8 somente as análises de equações de estimativas generalizadas (GEE) dos dados da VFC que apresentaram significância em relação ao poluente. A Tabela 6 evidencia que foi avaliado o papel de variáveis $MP_{2,5}$, idade, tempo de trabalho, carga horária e circunferência abdominal na redução autonômica parassimpática e aumento simpático ao repouso do GHD e verificou-se que além de $MP_{2,5}$ a carga horária de trabalho e circunferência abdominal foram as únicas que determinam esse efeito para $HFms^2$ e nos valores normalizados tanto de LF quanto de HF, somente a idade interfere com a mesma magnitude e com sinais invertidos.

Tabela 6 – Modelo de equação de estimativa generalizada evidenciando redução do HFms², HFnu e aumento de LFnu relacionado ao aumento de MP_{2,5} no repouso do GHD.

	HFms		LFnu		HFnu	
	Estimado	Z Robusto	Estimado	Z Robusto	Estimado	Z Robusto
MP_{2,5}	-2,62*	-2,51	0,20*	2,61	-0,20*	-2,61
Idade	1,83	1,05	-1,91*	-2,35	1,91*	2,35
T. Trabalho	2,50	0,98	-0,32	-0,95	0,32	0,95
C. Horária	-28,06*	-6,00	0,24	0,28	-0,24	-0,28
C. Abdom	-2,58*	-2,42	0,05	0,37	-0,05	-0,37

Legenda: Dados de RMSSD, controlados para partículas finas de material particulado (MP_{2,5}), Idade, Tempo de trabalho (T. Trabalho), Carga horária diária (C. Horária), circunferência abdominal (C. Abdominal). * (p<0,05)

Na tabela 7 para as mesmas variáveis controladas observa-se que a redução do LFms² apresenta influência somente da idade ao repouso no GSC.

Tabela 7 – Modelo de equação de estimativa generalizada (GEE) evidenciando redução do LFms² relacionado ao aumento de MP_{2,5} no exercício do GSC.

	LFms ²	
	VARIAÇÃO	Z ROBUSTO
MP_{2,5}	-4,28*	-2,71
Idade	-17,04*	-2,66
T. Trabalho	-6,54	-0,91
C. Horária	-3,83	-0,18
C. Abdom	4,96	0,66

Legenda: Dados de LFms, controlados para partículas finas de material particulado (MP_{2,5}), Idade, Tempo de trabalho (T. Trabalho), Carga horária diária (C. Horária), circunferência abdominal (C. Abdominal).

Na tabela 8 para as mesmas variáveis controladas observa-se que somente o RMSSD apresenta influência da idade durante o exercício dentre as reduções de LFms², RMSSD e HFms², frente aumentos de MP_{2,5}.

Tabela 8 – Modelo de equação de estimativa generalizada (GEE) evidenciando redução do RMSSD, LFms² e HFms² relacionado ao aumento de MP_{2,5} no exercício GHD.

	RMSSD		LFms ²		HFms ²	
	Variação	Z Robusto	Variação	Z Robusto	Variação	Z Robusto
MP_{2,5}	-0,03*	-2,45	-0,51*	-2,11	-0,12*	-2,29
Idade	0,20*	2,79	1,90	1,70	0,45	1,72
T.	0,07	1,21	-1,09	-1,65	-0,20	-1,05
Trabalho						
C. Horária	0,03	0,39	1,57	1,15	0,19	0,70
C. Abdom	0,007	0,04	1,05	1,67	-0,02	-0,15

Legenda: Dados de RMSSD, controlados para partículas finas de material particulado (MP_{2,5}), Idade, Tempo de trabalho (T. Trabalho), Carga horária diária (C. Horária), circunferência abdominal (C. Abdominal). * (p<0,05)

Discussão

5. Discussão

Nossos dados mostram que pequenos aumentos nas concentrações de $MP_{2,5}$ levaram à redução parassimpática nos trabalhadores de tráfego ao repouso enquanto que nos indivíduos menos expostos à poluição isto só ocorre durante o exercício. Além disso, o aumento da carga horária diária de trabalho nesses sujeitos se apresenta como uma variável que amplifica o efeito do poluente.

Nossos resultados mostraram que os dois grupos analisados não apresentaram diferenças em relação à idade, dados antropométricos e clínicos. Apesar de os trabalhadores do tráfego serem expostos a maiores concentrações de $MP_{2,5}$, ambos os grupos foram expostos a concentrações superiores às recomendadas para baixo risco de doenças cardiovasculares ($MP_{2,5} < 10\mu g/m^3$) (OMS, 2005). Isto mostra que, apesar de termos avaliado funcionários do horto florestal, que fica localizado há mais de 12km do centro de São Paulo, suas exposições ao $MP_{2,5}$ eram elevadas. Os valores de $MP_{2,5}$ encontrados em nosso estudo estão de acordo com as médias ambientais de concentração desse poluente no município de São Paulo que variam de (18 a $22\mu g/m^3$) (Akinaga et al. 2009; Matsumoto et al. 2010), sendo que os trabalhadores de tráfego estavam expostos ao dobro dessas concentrações. O fato de todos os trabalhadores estarem expostos a grandes quantidades de $MP_{2,5}$, talvez explique porque não foram observadas diferenças entre os valores basais dos dados da VFC dos dois grupos. Outro fato que mostra a elevada exposição é que os valores de LF e LF/HF

estarem aproximadamente 50% mais altos do que o esperado em indivíduos saudáveis, indicando que esses sujeitos tem elevada atividade simpática no controle autonômico basal (Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology 1996).

Os resultados das respostas da VFC frente aos aumentos de $MP_{2,5}$ encontrados na literatura são variadas devido às diferenças metodológicas. Por exemplo, a maioria dos estudos não avalia as exposições individuais e considera medidas de uma estação central como referência para todos os sujeitos (Gold et al. 2000; Schneider et al. 2010). Ou ainda, a medida da VFC é aferida por médias obtidas durante atividades cotidianas dos sujeitos (Liao et al. 1999; Park et al. 2005). Além disso, populações diferentes da nossa, como jovens saudáveis, podem não apresentar efeitos frente aumentos do $MP_{2,5}$ (Mills et al. 2011), ou ainda, ocorrer maior ativação parassimpática como resposta protetora frente aumento da poluição (Riediker et al. 2004). Por outro lado, idosos (Sullivan et al. 2005) e cardiopatas (Zanobetti et al. 2010) evidenciam maiores semelhanças com nossos resultados. Grandes variações nas concentrações de $MP_{2,5}$ podem causar mudanças nas respostas autonômicas, Wu et al. (2010) observaram reduções predominantemente parassimpáticas em taxistas que foram expostos a níveis de poluição superiores aos dos nossos trabalhadores do tráfego. Idosos expostos a baixas concentrações não apresentaram variações (Sullivan et al. 2005). Resultados compatíveis com os do presente estudo que observou que em trabalhadores florestais, os menores níveis de

MP_{2,5} parecem ter sido a principal causa da ausência de alterações autonômicas. Por outro lado, foi observado que mudanças diárias nas concentrações do MP_{2,5} reduziram a atividade parassimpática mesmo em sujeitos cronicamente expostos como os trabalhadores do tráfego ao repouso. Uma possível explicação para essa redução é que a inalação de MP_{2,5} ativa reflexos neurais locais que promovem um processo inflamatório de baixa intensidade nas vias aéreas induzindo a via do estresse oxidativo. Assim, o poluente atinge a corrente sanguínea e devido ao fato de os trabalhadores do tráfego já apresentarem valores simpáticos basais bastante aumentados, a resposta compensatória seria a redução da atividade parassimpática (Chuang et al. 2007; Kumar et al. 2008). A redução parassimpática frente a aumentos da poluição também foi observada em populações de idosos (Park et al. 2005) e cardiopatas (Schneider et al. 2010; Zanobetti et al. 2010).

Exercitar-se em ambientes poluídos pode causar o aparecimento de batimentos ectópicos, supradesnivelamento de segmento ST e consequentemente, maior probabilidade de eventos isquêmicos (Gold et al. 2005; Lanki et al. 2006; Volpino et al. 2004). Poucos estudos avaliaram o efeito da poluição no controle autonômico cardiovascular durante o exercício e o presente estudo foi o primeiro a avaliar esse efeito em indivíduos cronicamente expostos. Ao contrário de nossa hipótese inicial, não houve resposta durante o exercício nos trabalhadores de tráfego. Weichenthal et al. (2011), observaram redução parassimpática frente aumento de MP_{2,5} em indivíduos jovens que pedalarão por uma hora em dias distintos.

Interessantemente, apesar de os nossos sujeitos serem cronicamente expostos, mais velhos e com maior número de comorbidades, observamos redução parassimpática durante o exercício somente no grupo controle. O que pode ser atribuído ao fato de esses trabalhadores serem expostos a menores concentrações diárias de poluição, suficiente para ocasionar variação autonômica apenas frente aumento do estresse cardiovascular. Além disso, a realização de maior carga horária diária de trabalho parece reforçar essa retirada vagal, já que esses trabalhadores fazem aproximadamente 10 horas de jornada diária e estão na função a mais tempo do que os trabalhadores de tráfego. Estes resultados são compatíveis com os obtidos por Kageyama (1998) que observaram que sujeitos que trabalham por maiores períodos diários apresentam diminuição parassimpática. Durante o exercício é esperada uma redução parassimpática (Schuchert et al. 2005), entretanto, os trabalhadores de tráfego, por apresentarem alterações frente a aumentos do $MP_{2,5}$ mesmo ao repouso, que é uma situação estável, quando submetidos ao estresse físico, responderam com maior instabilidade autonômica do que os indivíduos menos expostos, independentemente da poluição.

Outro fator que talvez explique a redução parassimpática frente aumentos de $MP_{2,5}$ observada em nosso estudo, é o elevado número de trabalhadores com comorbidades ($\pm 30\%$) tais como a circunferência de cintura com valores limítrofes para alto risco de doenças cardiovasculares ($>102\text{cm}$) (OMS, 1998) bem como a presença de diabetes mellitus e hipertensão arterial sistêmica dos indivíduos cronicamente expostos. O

desequilíbrio autonômico vem sendo estudado como causa ou consequência de doenças como hipertensão (Mansia et al. 2007) e diabetes (Colon et al. 2010). Existem evidências que indivíduos portadores de comorbidades apresentam redução nos indicadores da VFC e maior desequilíbrio do controle autonômico cardiovascular (Boer-Martins et al. 2011; Pal et al. 2011). Quando essas populações são expostas a aumentos nas concentrações de $MP_{2,5}$ apresentam respostas semelhantes as encontradas nos nossos trabalhadores de tráfego com maiores reduções na resposta parassimpática, comparadas a populações saudáveis, mesmo em níveis mais baixos de $MP_{2,5}$ do que os nossos ($2,0-26,0\mu g/m^3$), entretanto, esses sujeitos não eram cronicamente expostos. As semelhanças entre os achados sugerem que o fato de ser cronicamente exposto a altos níveis de $MP_{2,5}$ pode ser considerado um fator de risco para hipertensão e diabetes mellitus (Liao et al. 1999; Park et al. 2005; Zanobetti et al. 2010).

Sendo assim, optamos por separar novamente os sujeitos analisados pela presença ou ausência de comorbidades (hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus) a fim de verificar a diferença do efeito da poluição no comportamento autonômico desses sujeitos comparado aos sujeitos não portadores dessas doenças. Foram observados que ao repouso, os indivíduos do GHD apresentam aumento da atividade simpática e redução parassimpática e durante o exercício apresentam redução de $LFms^2$ e $HFms^2$ que sugere redução predominantemente parassimpática. Já os sujeitos do GSC responderam somente com redução de $LFms^2$ que pode

indicar tanto atividade simpática quanto parassimpática ao repouso e sem alterações ao exercício.

Como esperado, nossos dados evidenciam, que os portadores de comorbidades são mais velhos, com maior IMC e circunferência abdominal do que os indivíduos do GSC já que esses são fatores de risco para doenças cardiovasculares e metabólicas (OMS, 1998), apesar dessas diferenças, ambos os grupos se mostraram normocárdicos e normotensos, entretanto os valores de FC e PAS dos sujeitos do GSC foram inferiores aos do GHD. Além disso, os sujeitos sem comorbidades exercem suas funções a menos tempo do que o GHD, justificado pelo fato de serem, em média 10 anos mais jovens. Os dois grupos foram expostos às mesmas concentrações de poluição, entretanto as médias de ambos foram mais de três vezes superiores ao recomendado como valor de baixo risco para médias anuais de exposição ao $MP_{2,5}$ ($10\mu g/m^3$) (OMS, 2005). Diferentemente da análise por profissões, os valores basais de VFC evidenciaram diferenças entre os grupos tanto ao repouso quanto durante o exercício. No GHD ao repouso, pode ser observada menor atividade simpática e parassimpática em relação ao GSC, mostrando que hipertensos e diabéticos, apresentam menor atividade autonômica quando comparados aos sujeitos saudáveis, resultado que é condizente com achados de outros estudos (Boer-Martins et al. 2011; Pal et al. 2011). Ao exercício, as diferenças encontradas são semelhantes apresentando no GHD menor ativação autonômica parassimpática e maior ativação simpática.

Uma possível explicação para o desequilíbrio autonômico observado nos sujeitos portadores de comorbidades é que os vasos sanguíneos são ricamente inervados por fibras simpáticas vasoconstritoras (Barret et al. 2010). Além dos mecanismos comuns pelos quais a poluição altera o controle autonômico em populações saudáveis descritos anteriormente, o desequilíbrio da relação simpático-parassimpática pode alterar a sensibilidade dos barorreceptores e tanto o aumento simpático como a redução parassimpática podem ter como reflexo o aumento da pressão arterial (Manabe et al. 2007). Além disso, esse desequilíbrio autonômico pode levar ao aumento da sensibilidade à insulina por diminuição da expressão do GLUT 4, que é uma proteína situada na membrana plasmática, responsável pela translocação da glicose para dentro da célula, reduzindo dessa maneira a dissipação de energia podendo levar os indivíduos ao sobrepeso e obesidade (Singh et al. 2000). Concomitantemente, essa resistência à insulina altera o equilíbrio hipotalâmico, responsável pelo controle do SNA, o que também pode reduzir os níveis da modulação autonômica em indivíduos portadores de diabetes (Frontoni et al. 2005; Tonhajzerova et al. 2008).

Na análise ao repouso, observamos que aumentos nas concentrações de $MP_{2,5}$ levam a reduções parassimpáticas no GHD, além disso, carga horária de trabalho e circunferência de cintura são fatores que intensificam esses resultados. Um estudo que avaliou adultos jovens e idosos evidenciou predominantemente redução parassimpática frente aumentos de concentrações de $MP_{2,5}$. Foi observado que os portadores de

HAS e DM respondem com maior intensidade, aos aumentos de $MP_{2,5}$ do que os sujeitos saudáveis já que a própria doença leva a essa redução independentemente da poluição (Park et al. 2005). Ao avaliar sujeitos com doenças cardiovasculares expostos a diferentes concentrações de $MP_{2,5}$, Hartog et al. (2006) observaram também redução parassimpática, achado que condiz com nossos achados. Além disso, constataram que os sujeitos que fazem uso de medicamentos como betabloqueadores respondem com menor intensidade do que os que não fazem uso desse medicamento. Apesar de os sujeitos do GSC analisados não serem portadores de doenças, eram cronicamente expostos a altos níveis de poluição o que talvez explique o fato de apresentarem valores basais parassimpáticos normais e simpáticos aumentados. Sabe-se que aumentos de $MP_{2,5}$ levam a redução da atividade autonômica, entretanto no GSC foi observada somente redução do $LFms^2$ que pode refletir tanto atividade simpática quanto parassimpática.

Este foi o primeiro estudo a analisar a resposta do sistema nervoso autônomo frente aumentos da poluição em diabéticos e hipertensos durante o exercício leve. Nossos dados mostram que os indivíduos do GSC não apresentaram nenhuma alteração frente ao aumento da poluição ao exercício, possivelmente pelo fato de serem mais jovens, com IMC e circunferências de cintura normais e também por não apresentarem doenças associadas. Além disso, talvez a intensidade do esforço proposta não tenha sido suficiente para promover alterações significativas nesta população. Fato que corrobora com os achados de Mills et al. (2011) que justifica esses achados como um efeito protetor cardiovascular desses sujeitos frente a

exposição de poluentes. Constatamos, que diferentemente dos indivíduos saudáveis, no GHD, os sujeitos apresentam redução predominantemente parassimpática (RMSSD e HFms²) esse fato sugere que independente da situação (repouso ou exercício), o aumento do MP_{2,5} pode levar a maior desequilíbrio autonômico cardiovascular em sujeitos portadores de comorbidades, sendo que o aumento da idade parece ser o único fator interveniente que intensifica essa redução autonômica parassimpática ao exercício (Paschoal et al. 2006).

Em geral, as reduções parassimpáticas, independentemente da poluição, têm sido relacionadas com alterações cardiovasculares (Brook et al. 2009) e consequentemente com a presença de doenças cardiovasculares (La Rovere et al. 2003), diabetes (Boer-Martins et al. 2012) e obesidade (Windham et al. 2012). A maior relevância de nosso estudo esteve em observar que o aumento da poluição leva a maiores alterações autonômicas em diabéticos e hipertensos do que nos sujeitos sem comorbidades principalmente durante o exercício leve. Assim a VFC pode ser considerada uma importante ferramenta que pode ser utilizada para identificar precocemente alterações no controle autonômico cardiovascular de indivíduos cronicamente expostos ao MP_{2,5}.

O presente estudo contou com algumas limitações. As avaliações de VFC foram realizadas por meio de um frequencímetro, que foi escolhido por ser um instrumento de baixo custo, fácil manuseio, fidedigno e que tem sido amplamente utilizado para a realização das medidas de VFC. Apesar de a maior parte de outros estudos utilizarem o eletrocardiógrafo para essa

avaliação parece não haver diferença entre os dois métodos (Vanderlei et al. 2008). A intensidade do exercício foi padronizada, objetivando avaliar as respostas ao exercício e reduzir o número amostral, além de ser mais compatível com as atividades diárias. Porém, possivelmente, o exercício intenso pudesse levar ao aparecimento de outras alterações autonômicas. A terceira limitação é que a VFC foi mensurada após as medidas das concentrações de poluentes, realizadas por (24h) e não foi possível identificar o efeito da poluição durante a exposição. Por último, Além disso, não foram analisadas as ações e possíveis interferências de outros poluentes, porém existem evidências que, o $MP_{2,5}$ parece ser o poluente com maior influência na VFC (Colon et al. 2006).

Conclusão

6. Conclusão

Em resumo, nossos resultados mostraram que mesmo pequenos aumentos nas concentrações de $MP_{2,5}$ levam a diminuição da atividade parassimpática ao repouso em trabalhadores do tráfego. Por outro lado o grupo controle apresentou diminuição da atividade parassimpática somente durante o exercício e a carga horária diária de trabalho é uma variável que amplifica essa redução. Quando separados pela presença de comorbidades os sujeitos portadores de comorbidades apresentaram predominantemente redução parassimpática ao repouso. A carga horária de trabalho e circunferência abdominal foram observados como fatores que amplificam essa resposta. Os indivíduos do grupo sem comorbidades responderam com redução do $LFms^2$ ao repouso e além do $MP_{2,5}$, a idade foi o único fator que apresentou influência nessa redução. Durante o exercício apenas o GHD apresentou redução parassimpática sem alterações no GSC evidenciando que a presença de comorbidades é um fator importante na relação entre poluição e controle autonômico independentemente da exposição. Apesar dos presentes resultados, os achados na literatura se apresentam controversos, portanto sugere-se que outros estudos sejam realizados a fim de se determinar o efeito das variações da poluição no controle autonômico de seres humanos.

Anexos

Anexo A

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa CAPPesq

Ao

Departamento de Patologia

O Coordenador da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em 28.06.11 tomou ciência que o Protocolo de Pesquisa nº 0565/07 intitulado: **"Avaliação dos efeitos da exposição aguda ao material particulado em controladores de tráfego da cidade de São Paulo"**, contempla o sub-projeto intitulado: **"O efeito da poluição na variabilidade da frequência cardíaca em controladores de tráfego e taxistas da cidade de São Paulo"**, que será dissertação de mestrado do aluno **DANIEL ANTUNES ALVENO**, tendo como orientador o **PROF. DR. CELSO RICARDO FERNANDES DE CARVALHO**.

CAPPesq, 28 de junho de 2011.

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Coordenador
Comissão Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

ANEXO B
HOSPITAL DAS CLÍNICAS
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE-ESCLARECIDO

Prezado Senhor:

O senhor está sendo convidado a participar de uma pesquisa para avaliar o efeito da poluição do ar de São Paulo na saúde das pessoas. Leia cuidadosamente este documento e faça todas as perguntas que quiser antes de decidir se quer participar do estudo. Sua decisão de concordar em participar deste estudo é voluntária.

I - IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL

LEGAL

1. NOME DO PACIENTE:.....
2. DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO : M () F ()

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO:

Nº: APTO: BAIRRO:

CIDADE:

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL.....

NATUREZA (grau de parentesco, tutor ou curador, etc.)

.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE:SEXO: M () F ()

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO:

Nº: APTO: BAIRRO:

CIDADE:

CEP: TELEFONE: DDD (.....).....

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE: Avaliação dos efeitos da exposição aguda ao material particulado em controladores de tráfego da cidade de São Paulo”.

2.Coordenador: Paulo Hilário Nascimento Saldiva

CARGO/FUNÇÃO: Professor Titular do Departamento de Patologia da FMUSP

UNIDADE DO HCFMUSP: Departamento de Patologia.

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO () RISCO MÍNIMO (X) RISCO MÉDIO ()

RISCO BAIXO () RISCO MAIOR ()

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4.DURAÇÃO DA PESQUISA: Dois anos

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:

1. Justificativa e os objetivos da pesquisa: Pesquisas científicas demonstram que a poluição do ar pode provocar inflamação em muitos órgãos como olhos, nariz, boca, coração, vasos sanguíneos e pulmão. A poluição pode também alterar coagulação e hormônios do sangue, provocar alterações do DNA que é o componente genético das células. Essas inflamações produzidas pelos poluentes do ar podem facilitar o aparecimento de infarto do coração, pressão alta, alergias dos olhos, nariz, boca e pulmões e as alterações de DNA podem facilitar o aparecimento de câncer no futuro. Dessa forma, são necessárias novas pesquisas para tentar entender como e por que essas alterações ocorrem. Esta pesquisa vai avaliar os efeitos da poluição do ar na pressão arterial, regularidade e ritmo de batimentos do coração, capacidade de respiração, produção da lágrima, alterações das células que recobrem os olhos, boca e nariz e em substâncias presentes no sangue relacionadas à inflamação.

2. Procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que serão aplicados:

A- Consulta Médica: será feita uma consulta por um médico para avaliar seu estado de saúde.

B- A sua pressão arterial, frequência de batidas do coração e o eletrocardiograma - serão medidos em períodos que podem chegar a 24 horas seguidas através de um aparelho portátil que será fixado na sua cintura. Para medida da pressão arterial um manguito será colocado em volta do braço, enchendo e esvaziando com ar a cada hora, para medir a pressão, como é feito durante as consultas médicas normais.

C- Teste de reatividade vascular: Entre os participantes deste estudo, o senhor poderá ser escolhido para que seja avaliada a reatividade de seus vasos sanguíneos, isto é, como eles respondem frente a estímulos específicos. O exame inclui a análise de diâmetro e fluxo de uma artéria no braço (artéria braquial) em três momentos: 1) nas condições normais; 2) pós-insuflação do manguito no braço, da mesma maneira de quando é medida a pressão arterial; e 3) após você usar um comprimido de um

medicamento chamado nitrato sublingual. Estas avaliações serão feitas com aparelho de ultrassom em seu braço.

D- Teste de exercício: O senhor fará um pequeno teste de exercício que será realizado no hospital. Será solicitado ao senhor que caminhe em uma esteira ergométrica durante 5 minutos. Antes, durante e após o teste, a sua frequência cardíaca será registrada por uma pequena cinta que será colocada no seu peito.

E- Sangue: serão coletadas amostras de sangue, cinco vezes em dias diferentes, para análises laboratoriais para avaliar substâncias que podem se alterar pelo efeito da poluição. Em cada dia serão retirados 30 mililitros de sangue (pouco mais de 30 gramas), totalizando 150 mililitros nas cinco vezes. Esta quantidade é muito pequena, não causando nenhum problema para sua saúde, e o seu organismo repõe esta quantidade rapidamente. Uma das amostras de sangue coletada será para análise de alterações genéticas (danos no seu DNA) durante este estudo. Uma outra parte do sangue será guardada para análises futuras do DNA, mas antes que sejam realizadas, serão submetidas à aprovação do Comitê de Ética e a você novamente.

F- Boca: serão coletadas células da sua boca por um raspado superficial e delicado com uma espátula de madeira, também para análises de danos no seu DNA.

G- Nariz: será feita uma lavagem nos orifícios nasais alternadamente com 10ml de soro para coleta de células. Além disso, será colocado grãos de açúcar no início da cavidade nasal, espera-se alguns minutos até o senhor sentir o gosto doce na boca. Faremos isto para avaliar a integridade das células que cobrem a cavidade nasal.

H- Olhos: seus olhos serão examinados por um especialista com microscópio especial e será colocado um pequeno papel de filtro por 5 minutos na borda dos olhos para medir sua lágrima. Além disso, será pingado um colírio e encostado um pequeno pedacinho de papel na parte branca dos olhos (conjuntiva) por alguns segundos para colher algumas células;

I- Função pulmonar: você será solicitado a realizar sopros em um bocal de um aparelho em 4 ocasiões durante o estudo para medir sua função pulmonar e inflamação nos brônquios.

J- capacidade de atenção: sua capacidade de atenção será avaliada sua através de um teste sonoro ou visual com estímulos a cada 3 a 7 segundos por 10 minutos.

Todos esses exames serão feitos em um período do dia, com frequência de uma vez por semana, por 4 semanas, em setor ambulatorial (consultório) e não necessitarão de internação no hospital.

Essas avaliações serão realizados para detectar possíveis alterações provocadas pela poluição do ar.

3. Desconfortos e riscos esperados: a colocação de aparelhos para medição de pressão arterial, frequência cardíaca, eletrocardiograma e função pulmonar (prova do sopro) não trazem riscos à saúde. Podem trazer um desconforto momentâneo, quando o manguito do aparelho de tempo em tempo comprime o braço para medir a pressão arterial. Para o teste de reatividade vascular não é previsto nenhum dano e o exame deve demorar aproximadamente 2 horas. O teste de exercício poderá causar no senhor um cansaço físico típico de quem realiza atividade física, mas que acabará após o teste. A coleta de sangue será feita por profissionais experientes e com materiais estéreis e descartáveis, dessa forma não representa risco à saúde. Pode haver desconforto pela dor mínima provocada pela punção da veia para retirada de sangue. A coleta do raspado bucal não oferece desconforto e não traz risco à saúde. A coleta das células da parte branca dos olhos pode oferecer um pequeno desconforto com sensação de irritação ou areia nos olhos, vermelhidão e lacrimejamento passageiro. A lavagem nasal pode induzir um pouco de tosse passageira. A prova do açúcar e da atenção não trazem riscos à saúde. Para todos estes procedimentos serão utilizados apenas materiais descartáveis.

4. Benefícios que poderão ser obtidos: Em caso de detecção de alguma doença no aparelho cardiovascular, o senhor(a) poderá ser encaminhado(a) para acompanhamento médico em serviços referenciados da rede SUS. Os dados coletados ajudarão a compreensão dos efeitos da poluição do ar sobre a saúde, o que poderá contribuir na tentativa de controle da poluição do ar da cidade de São Paulo.

5. Procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para você: não haverá procedimento alternativo ou compensação financeira aos participantes do estudo.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:

1. Em qualquer momento o(a) senhor(a) poderá ter acesso às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para esclarecer dúvidas.
2. O(a) senhor(a) poderá a qualquer momento abandonar a participação na pesquisa sem que haja por parte dos profissionais médicos abandono de seu tratamento.
3. Será mantida total privacidade quanto a todas as informações relacionadas ao senhor(a) e a suas consultas.
4. O(a) senhor(a) terá total disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Pesquisadores:

Ubiratan de Paula SantosINCOR – HCFMUSP8384-9932
Chin An LinHCFMUSP3069-7692
Maria Lúcia Bueno Garcia.....HCFMUSP.....8122-6480
Ana Luisa Godoy Fernandes.....UNIFESP.....9291-8154
Sílvia Lage.....INCOR-HCFMUSP3069-5697
Leila Antonangelo.....HCFMUSP.....3069-5695

Coordenador:

Paulo Hilário Saldiva Nascimento

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

VII - CONSENTIMENTO LIVRE-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa.

São Paulo, de de 2011

Assinatura do sujeito da pesquisa

Assinatura do pesquisador

ANEXO C
QUESTIONÁRIO DE INTERCORRÊNCIAS NAS
ÚLTIMAS 24 HORAS

1- QUANTO SENTE-SE CANSADO FISICAMENTE HOJE?

- ☐ MUITO LEVE
☐ LEVE
☐ MODERADO
☐ INTENSO
☐ MUITO INTENSO
MOTIVO:

2- QUANTO SENTE-SE CANSADO MENTALMENTE HOJE?

- ☐ MUITO LEVE
☐ LEVE
☐ MODERADO
☐ INTENSO
☐ MUITO INTENSO
MOTIVO:

3- CONSUMO DE BEBIDAS ALCOOLICAS, CIGARRO, CHÁ OU CAFÉ NAS ÚLTIMAS 24 HORAS?

- ☐ SIM ☐ NÃO
QUANTIDADE:

4- QUAL O TEMPO DE DURAÇÃO DO SEU SONO ESTA NOITE?

- ☐ Mais de 10 horas
☐ Entre 9 e 10 horas
☐ Entre 6 e 8 horas
☐ Entre 4 e 5 horas
☐ Menos de 4 horas

5- ALGUM PROBLEMA EMOCIONAL NAS ULTIMAS 24 Hs (TRABALHO, FAMÍLIA, RELACIONAMENTO)?

- ☐ MUITO LEVE
☐ LEVE
☐ MODERADO
☐ INTENSO
☐ MUITO INTENSO
MOTIVO:

6 - PRATICOU EXERCÍCIOS NÃO OCUPACIONAIS NAS ÚLTIMAS 24 HORAS?

- ☐ NÃO PRATICOU
☐ ATÉ 30 MINUTOS
☐ DE 30 A 45 MINUTOS
☐ DE 45 MINUTOS A 1 HORA
☐ MAIS DE 1 HORA
QUAL TIPO:

7 – FEZ ALGUMA ATIVIDADE FISICA DURANTE O TRABALHO QUE NÃO COSTUMA REALIZAR?

8 – APRESENTOU ALGUM PROBLEMA DE SAÚDE DE ONTEM PARA HOJE?

()SIM ()NÃO
FEZ USO DE MEDICAMENTO?

9 – CASO APRESENTE ALGUMA DOENÇA CRÔNICA DESCREVA OS MEDICAMENTOS QUE UTILIZA COM FREQUÊNCIA ABAIXO:

10 – TOMOU OS MEDICAMENTOS HOJE ANTES DO TESTE?

()SIM ()NÃO
QUAIS?

Referências

7. Referências

Adir Y; Merdler A; Haim SB; Front A; Harduf R; Bitterman H. Effects of exposure to low concentrations of carbon monoxide on exercise performance and myocardial perfusion in young healthy men. *Occup Environ Med.* 1999;56:535–538.

Acharya RU, Joseph PK, Kannathal N, Lim CM, Suri JS. Heart rate variability: a review. *Med Bio Eng Comput.* 2006;44(12):1031-51.

Akinaga LMY, Lichtenfels AJ, Oliveira RC, Caldini EG, Dolhnikoff M, Silva LFF, Bueno HMS, Pereira LAA, Saldiva PHN, Garcia AMLB. Effects of chronic exposure to air pollution from sao paulo city on coronary of swiss mice, from birth to adulthood. *Toxicologic Pathology.* 2009. 37: 306-314.

Ballester, F; Medina S; Boldo E; Goodman P; Neuberger M; Iniguez C; Kunzli N. Reducing ambient levels of fine particles could substantially improve health: a mortality impact assessment for 26 European cities. *J Epidemiol Community Health.* 2008; 62:98-105.

Barrett KE, Barman SM, Biotano S and Brooks HA. Cardiovascular regulatory mechanisms. In: *Ganong's Review of Medical Physiology*. 23rd ed. New York: McGraw Hill-Lange Publications, 2010, 555–568.

Boer-Martins L; Figueiredo VN; Demacq C; Martins LC; Colombo FC; Figueiredo MJ; Cannavan FPS; Moreno H. Relationship of autonomic imbalance and circadian disruption with obesity and type 2 diabetes in resistant hypertensive patients. *Cardiovascular Diabetology.* 2011, 10:24; 1-12.

Bunger J; Kral J; Munack A; Ruschel Y; Schroder O; Emmert O; Westphal G; Muller M; Hallier E; Bruning T. Strong mutagenic effects of diesel engine emissions using vegetable oil as fuel. *Archh Toxicol.* 2007 81:599-603.

Braga ALF; Pereira LAA; Procópio M; André PA; Saldiva PHN; Associação entre poluição atmosférica e doenças respiratórias e cardiovasculares na cidade de Itabira, Minas Gerais, Brasil. *Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro.* 2007: 23; 4:570-78.

Cançado JED; Braga A, Pereira LAA; Arbex MA; Saldiva PHN; Santos UP. Repercussões clínicas da exposição à poluição atmosférica. *J Bras Pneumol.* 2006;32:5-11

Carlisle A.; Sharp N. Exercise and outdoor ambient air pollution. *Br J Sports Med.* 2001;35(4):214-22

CETESB. Companhia de Tecnologia de Saneamento ambiental. Relatório de qualidade do ar no estado de São Paulo – 2008. Cetesb, 354p., São Paulo 2008.

Chiusolo M; Cadum E; Stafoggia M; Galassi C; Berti G; Faustini A; Bisanti L; Vigotti MA; Dessì MP; Cernigliaro A; Mallone S; Pacelli B; Minerba S; Simonato L; Forastiere F. Short-Term Effects of Nitrogen Dioxide on Mortality and Susceptibility Factors in 10 Italian Cities. The EpiAir Study. *Environ Health Perspect.* 2011; 119 (9); 1233-1238

Chuang KJ; Chan CC; Chen NT; Su TC; Lin LY. Effects of Particle Size Fractions on Reducing Heart Rate Variability in Cardiac and Hypertensive Patients. *Environ Health Perspect.* 2005; 113(12); 1693-1697

Colon SMR, Li X, Shaffer ML, He F, Bixler EO, Vgontzas AN, Cai J, Liao D: Insulin resistance and circadian rhythm of cardiac autonomic modulation. *Cardiovasc Diabetol* 2010, 9:85.1-10.

Conselho Nacional do Meio Ambiente (CONAMA). Resolução 03 de 28.06.1990. Estabelece padrões para a qualidade do ar. *Diário Oficial da República Federativa do Brasil*, Brasília, 20.08.1990.

Daigle CC; Chalupa DC; Gibb FR; Morrow PE; Obendorf G; Utell MJ; Framptom, MW. Ultrafine particle deposition in humans during rest and exercise. *Inhal Toxicol.* 2003 ;15(6):539-52.

DETRAN – SP Departamento Estadual de Transito de São Paulo. Frota de Veículos em SP - por tipo de veículo. Disponível em: www.detran.sp.gov.br [acesso em: 25/09/2012]. 2012.

Dietrich DF; Gemperli A; Gaspoz JM; Schindler C; Liu LJS; Gold DR et al. Differences in Heart Rate Variability Associated with Long-Term Exposure to NO₂. *Environ Health Perspect.* 2008; 116(10); 1357-1361.

Fakhri AA; Ilic LM; Wellenius GA; Urch B; Silverman F; Gold D; Mittleman M Autonomic Effects of Controlled Fine Particulate Exposure in Young Healthy Adults: Effect Modification by Ozone. *Environ Health Perspect.* 2009. 117 (8):1287-1292.

Freitas C; Bremner AS; Gouveia N; Pereira LAA; Saldiva PHN. Internações e óbitos e sua relação com a poluição atmosférica em São Paulo, 1993 a 1997. *Rev Saúde Pública.* 2004; 38 (6):751-757.

Frontoni S, Bracaglia D, Gigli F: Relationship between autonomic dysfunction, insulin resistance and hypertension, in diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2005, 15(6):441-449.

Gall B, Parkhouse W, Goodman D. Heart Rate Variability of Recently Concussed Athletes at Rest and Exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2004;36(8):1269-74.

Gamelin FX; Berthoin S; Bosquet L. Validity of the polar S810 heart rate monitor to measure R-R intervals at rest. *Med Sci Sports Exerc.* 2006; 38(5): 887-93

Gold DR; Lintonjua A; Schwartz J; Lovett E; Larson A; Nearing B; Allen G; Verrier M; Cherry R; Verrier R. Ambient pollution and heart rate variability. *Circulation.* 2000;101:1267-73.

Gold DR; Lintonjua AA; Zanobetti A; Coull BA; Schwartz J; MacCallum J; Verrier M; Nearing B; Canner MJ; Suh H; Stone PH. Air Pollution and ST-Segment Depression in Elderly Subjects. *Environ Health Perspect.* 2005. 113 (7): 883-887.

Gouveia N; Freitas CU; Martins LC; Marcilio IO. Hospitalizações por causas respiratórias e cardiovasculares associadas à contaminação atmosférica no município de São Paulo, Brasil. *Cad. Saúde Pública.* 2006; 22 (12): 2669-77.

GUZZETTI, S. et al. Symbolic dynamics of heart rate variability: a probe to investigate cardiac autonomic modulation. *Circulation.* 2005. 112(4): 465-70.

Hartog JJ; Lanki T; Timonen KL; Hoek G; Janssen NAH; Mulli AI; Peters A; Heinrich J; Tarkiainen TH; Grieken RV; Wijnen JHV; Brunekreef B; Pekkanen J. Associations between PM_{2.5} and Heart Rate Variability Are Modified by Particle Composition and Beta-Blocker Use in Patients with Coronary Heart Disease. *Environmental Health Perspectives.* 2009; 117; 1: 105-111.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Página visitada em 10 de Dezembro de 2011.

Ito K; Mathes R; Ross Z; Nádas A; Thurston A; Matte T. Fine Particulate Matter Constituents Associated with Cardiovascular Hospitalizations and Mortality in New York City. 2011: *Environ Health Perspect* 119(4); 467-473.

Johnson, LR. Fundamentos de fisiologia medica. 2a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000.

Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. Principles of neural science. 4th ed. McGraw Hill, 2000.

Kageyama T, Nishikido N, Kobayashi T, Kurokawa Y, Kaneko T and Kabuto M. Long commuting time, extensive overtime, and sympathodominant state assessed in terms of short-term heart rate variability among male white-collar workers in the tokyo megalopolis. *Industrial Health.* 1998, 36:209-217.

Kumar V; Abbas AK; Fausto N; Mitchell RN. (2008). Robbins, Patologia Básica. 8ª ed. Rio de janeiro: Elsevier, 2008.

La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, et al. Short-term heart rate variability strongly predicts sudden cardiac death in chronic heart failure patients. *Circulation* 2003;107:565-70.

Langrish JP; Mills NL; Chan JKK; Leseman DLAC.; Aitken RJ; Fokkens PHB; Cassee SR; Li J; Donaldson K; Newby DE; Jiang L. Beneficial cardiovascular effects of reducing exposure to particulate air pollution with a simple facemask. *Particle and Fibre Toxicology*. 2009; 6(8): 1-9

Lanki T; Hartog JJ; Heinrich J; Hoek G; Janssen NAH; Peters A; Stölzel M; Timonen KL; Vallius M; Vanninen E; Pekkanen J. Can We Identify Sources of Fine Particles Responsible for Exercise-Induced Ischemia on Days with Elevated Air Pollution? The ULTRA Study. *Environ Health Perspect*. 2006; 114: 655-660.

Liao D, Creason J, Shy C, Williams R, Watts R, Zweidinger, R. Daily variation of particulate air pollution and poor cardiac autonomic control in the elderly. *Environ Health Perspect*. 1999, 107: 521-525.

Liao D; Duan Y; Whitsel EA; Zheng ZJ; Heiss G; Chinchilli VM; Lin HM. Association of Higher Levels of Ambient Criteria Pollutants with Impaired Cardiac Autonomic Control: A Population-based Study. *American Journal of Epidemiology* 2004;159:768–777.

Logan WPD. Mortality from fog in London, January, 1956. *Br. Med J*. 1956; 31: 722-725.

Magari SR; Hauser R; Schwartz J; Williams PL; Smith TJ; Christiani DC. Association of Heart Rate Variability With Occupational and Environmental Exposure to Particulate Air Pollution. *Circulation* 2001, 104:986-91

Manabe H, Fukuma N, Tsuchida T, Kato Y, Mabuchi K, Takano T. Analysis of alteration of blood pressure response to exercise through baroreflex. *J Nippon Med Sch* 2007;74: 123–130.

Mansia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, et al: 2007 ESH-ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Blood Press* 2007, 16(3):135-232.

Matsumoto G, Nakagawa NK, Vieira RP, Mauad T, Silva LFF, Saldiva CD, Oliveira ARC, Saldiva PHN, Garcia MLB. 2010. The time course of vasoconstriction and endothelin receptor a expression in pulmonary arterioles of mice continuously exposed to ambient urban levels of air pollution. *Environ Res*. 110: 237–243.

Mills NL; Törnqvist MD; Gonzalez M; Vink E; Robinson SD; Söderberg S. et al. Ischemic and Thrombotic Effects of Dilute Diesel-Exhaust Inhalation in Men with Coronary Heart Disease. *The new england journal of medicine*. 2007: 357 (11); 1075-1082.

Mills NL; Finlayson AE; Gonzalez MC; Törnqvist H; Barath S; Vink E et al. Diesel exhaust inhalation does not affect heart rhythm or heart rate variability. *Heart*. 2011: 97(7):544-50

Mizukoshi M; Kumagai K; Yamamoto N; Noguchi M; Yoshiuchi K; Kumano H et al. A Novel Methodology to Evaluate Health Impacts Caused by VOC Exposures Using Real-Time VOC and Holter Monitors. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2010: (7):4127-38

Nemery B; Hoet PHM; Nemmar A. The meuse valley fog of 1930: an air pollution disaster. *Lancet*. 2001; 357: 704-708.

Organização Mundial de Saúde. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva: WHO; 1998.

Organização Mundial de Saúde. WHO Air quality guidelines for particulate matter, ozone, nitrogen dioxide and sulfur dioxide. 2005.

Pal GK; Adithan C; Amudharaj D; Dutta TK; Pal P; Nandan PG; Nanda N. Assessment of sympathovagal imbalance by spectral analysis of heart rate variability in prehypertensive and hypertensive patients in Indian population. *Clin Exp Hypertens*. 2011: 33(7): 478-83

Park SK; O'Neill MS; Vokonas PS; Sparrow D; Schwartz J. Effects of air pollution on heart rate variability: the VA normative aging study. *Environ Health Perspect*. 2005;113(3):304-9

Paschoal MA; Volanti VM; Pires CS; Fernandes FC. Variabilidade da frequência cardíaca em diferentes faixas etárias. *Rev. bras. Fisioter*. 2006: 10(4); 413-419

Pekkanen J; Peters A; Hoek G; Tiittanen P; Brunekreef B; Hartog J; Heinrich J; Ibalad-Mulli A; Kreyling WG; Lanki T; Timonen KL; Vannien E. Particulate air pollution and risk of ST-segment depression during repeated submaximal exercise test among subjects with coronary heart disease: the exposure and risk assesment for fine and ultrafine particles in ambient air (ULTRA) study. *Circulation* 2002;106:933-38.

Peretz A; Sullivan JH; Leotta DF; Trenga CA; Sands FN; Allen JA et al. Diesel Exhaust Inhalation Elicits Acute Vasoconstriction in Vivo. 2008b. *Environ Health Perspect*. 116(7); 937-942.

Peretz A; Kaufmana JJ; Trengaa CC; Allena J; Carlstena C; Auleta MR; Adara SD; Sullivan JH. Effects of diesel exhaust inhalation on heart rate variability in human volunteers. 2008a. *Environ Res*. 107(2): 178–84

Pichon A; Bisschop C; Diaz V; Denjean A. Parasympathetic Airway Response and Heart Rate Variability Before and at the end of Methacholine Challenge. *Chest*. 2005;127(1):23-9.

Pope CA. Particulate matter-mortality exposure-response relations and threshold. *American Journal Epidemiology*. 2000; 152(5): 407-12

Pope III CA; Burnett RT; Thurston GD; Thun MJ; Calle EE; Krewski D; Goldeski JJ. Cardiovascular mortality and long-term exposure to particulate air pollution. *Circulation*. 2004;109:71-7.

Pryor WA; Lightsey JW. Mechanism of nitrogen dioxide reactions: Initiation on lipid peroxidation and the production of nitrous acid. *Science*, 1981: 214-235.

Riediker M, Cascio WE, Griggs TR, Herbst MC, Bromberg PA, Neas L, et al. Particulate matter exposure in cars is associated with cardiovascular effects in healthy young men. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004, 169:934–940.

Santos UP; Braga AL; Giorgi DM; Pereira LA; Grupi CJ; Lin CA; Bussacos MA; Zanetta DM; Saldiva PH; Filho MT. Effects of air pollution on blood pressure and heart rate variability: a panel study of vehicular traffic controllers in the city of Sao Paulo, Brazil. *Eur Heart J*. 2005; 26(2), 193-200

Santos UP; Terra-Filho M; Lin CA; Pereira LA; Vieira TC; Saldiva PH; Braga AL. Cardiac arrhythmia emergency room visits and environmental air pollution in São Paulo, Brazil. *J Epidemiol Community Health*. 2008; 62(3): 267-72

Schneider A; Hampel R; Mulli AI; Zareba W; Schmidt G; Schneider R; Rückerl R; Couderc GP; Mykins B; Oberdörster G; Wölke G; Pitz M; Wichmann HE; Peters A. Changes in deceleration capacity of heart rate and heart rate variability induced by ambient air pollution in individuals with coronary artery disease. *Particle and Fibre Toxicology*. 2010. 7:29; 1-12.

Schuchert A, Wagner SM, Frost G, Meinertz T. [Moderate exercise induces different autonomic modulations of sinus and AV node.](#) *Pacing Clin Electrophysiol*. 2005 Mar;28(3):196-9.

Shakespeare CF; Katritsis D; Crowther A; Cooper IC; Coltart JD; Webb-Peploe MW. Differences in autonomic nerve function in patients with silent and symptomatic myocardial ischaemia. *Br Heart J*. 1994; 71(1): 22-9

Shrenk HH; Heimann H; Clayton GD; Air pollution in Donora, PA: Epidemiology of the unusual smog episode of October 1948, preliminary report. Public Health Bulletin. 1949; 306

Simkhovich BZ; Kleiman MT; Kloner RA. Air pollution and cardiovascular injury: Epidemiology toxicology and mechanisms. J. Am. College of Cardiology, 2008. 52; 9:719-726.

Singh JP, Larson MG, O'Donnell CJ, Wilson PF, Tsuji H, Lloyd-Jones DM, Levy D: Association of hyperglycemia with reduced heart rate variability (The Framingham Heart Study). Am J Cardiol 2000, 86(3):309-312.

Sullivan JH; Schreuder AB; Trenga CA; Liu SL; Larson TV; Koenig JQ; Kaufman JD. Association between short term exposure to fine particulate matter and heart rate variability in older subjects with and without heart disease. Thorax. 2005;60:462–466.

Tanaka H, Monahan KD, Seals DR. 2001. Age – Predicted Maximal Heart Revisited. J Am Coll Cardiol. 37:153-156.

Task Force of Eur Soc Cardiology, North Am Society, electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement physiological interpretation and clinical use. Circulation. 1996; 93:1043-65.

Toledo GIFM; Nardocci AC. Poluição veicular e saúde da população: uma revisão sobre o município de São Paulo (SP), Brasil. Rev. bras. Epidemiol. 2011; 14:3.

Tonhajzerova I, Javorka M, Trunkvalterova Z, Chroma O, Javorkova J, Lazarova Z, Ciljakova M, Javorka K: Cardio-respiratory interaction and autonomic dysfunction in obesity. J Physiol Pharmacol 2008, 59(Suppl 6):709-718.

Tornqvist H; Mills NL; Gonzalez M; Miller M; Robinson SD; Megson IL. et al. Persistent Endothelial Dysfunction in Humans after Diesel Exhaust Inhalation. Am J Respir Crit Care Med. 2007: (176):395–400

U.S.EPA. Environmental Protection Agency. 2008. Risk and Exposure Assessment to Support the Review of the NO₂ Primary National Ambient Air Quality Standard. Available: http://www.epa.gov/ttn/naaqs/standards/nox/data/20081121_NO2_REA_final.pdf [accessed 25 Oct 2011]

Vanderlei, L.C.M.; Pastre, C.M.; Roshi, R.A.; Carvalho, T.D.; Godoy, M.F. Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. Rev Bras cir cardiovasc. 2009; 24:205-17.

Vanderlei LC, Silva RA, Pastre CM, Azevedo FM, Godoy MF. Comparison of the Polar S810i monitor and the ECG for the analysis of heart rate variability in the time and frequency domains. *Braz J Med Biol Res.* 2008;41(10):854-9.

Villegas, J.F.R; Espinosa, E.L.; Moreno, D.F.R.; Echeverry, P.C.C.; Rodriguez, W.A.; Heart Rate Variability Dynamics for the Prognosis of Cardiovascular Risk. *Plos One.* 2011; 6(2): 1-15.

Volpino, P.; tomei, F.; La Valle, C.; tomaso, E.; Rosati, M.V.; Ciarroca, M.; Cangemi, B.; Vigliarolo, R.; Fedele, Respiratory and cardiovascular function at rest and during exercise testing a health working population: effects of outdoor traffic air pollution. *Occup med (lond)* 2004;54(7):475-82

Weichenthal S; Kulka R; Dubeau A; Martin C; Wang D; Dales R. Traffic-Related Air Pollution and Acute Changes in Heart Rate Variability and Respiratory Function in Urban Cyclists. *Environ Health Perspect.* 2011; 119(10): 1373-1378.

Wheeler A, Zanobetti A, Gold DR, Schwartz J, Stone P, Suh HH. The relationship between ambient air pollution and heart rate variability differs for individuals with heart and pulmonary disease. *Environ Health Perspect.* 2006. 114(4): 560-566.

Windham BG; Fumagalli S; Ble A; Sollers JJ; Thayer JF; Najjar SS; Griswold ME; Ferrucci L. The Relationship between Heart Rate Variability and Adiposity Differs for Central and Overall Adiposity. [J Obes.](#) 2012;2012:149516.

Wu S; Deng F; Niu J; Huang Q; Liu Y; Guo X. Association of Heart Rate Variability in Taxi Drivers with Marked Changes in Particulate Air Pollution in Beijing in 2008. *Environ Health Perspect.* 2010. 118(1) 87-91

Zanobetti A; Gold DR; Stone PH; Suh HH; Schwartz J; Coull BA. et al. Reduction in Heart Rate Variability with Traffic and Air Pollution in Patients with Coronary Artery Disease. *Environ Health Perspect.* 2010: 118(3); 324-330.

Zeger, SL; Liang, KY. Longitudinal data analysis for discrete and continuous outcomes. *Biometrics.* 1986. 42(1): 121-30.

Zhang P; Guanghui D; Baijun S; Liwen Z; Chen X; Ma N; et al. Long-Term Exposure to Ambient Air Pollution and Mortality Due to Cardiovascular Disease and Cerebrovascular Disease in Shenyang, China. *PLoS ONE.* 2011: 6(6); 1-8.