

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
ESCOLA DE EDUCAÇÃO FÍSICA E ESPORTE - EEFEP

Competindo na cidade de São Paulo: efeitos da poluição  
atmosférica sobre parâmetros fisiológicos e o desempenho  
durante um teste contrarrelógio de ciclismo de 50 km

ANDRÉ CASANOVA SILVEIRA

São Paulo

2022

# ANDRÉ CASANOVA SILVEIRA

Competindo na cidade de São Paulo: efeitos da poluição  
atmosférica sobre parâmetros fisiológicos e o desempenho durante  
um teste contrarrelógio de ciclismo de 50 km

Tese apresentada à Escola de  
Educação Física e Esporte da  
Universidade de São Paulo, como  
requisito para a obtenção do título de  
Doutor em Ciências

Área de concentração: Estudos  
biodinâmicos da Educação Física e  
Esporte

de Esporte

Orientador: Prof. Dr. Rômulo C. de M.  
Bertuzzi

São Paulo

2022

Catálogo da Publicação  
Serviço de Biblioteca  
Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo

Silveira, André Casanova

Competindo na cidade de São Paulo: efeitos da poluição atmosférica sobre parâmetros fisiológicos e o desempenho durante um teste contrarrelógio de ciclismo de 50km / André Casanova Silveira. – São Paulo : [s.n.], 2022.

74p.

Tese (Doutorado) --Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo.

Orientador: Prof. Dr. Rômulo Cássio de Moraes Bertuzzi

1. Fisiologia do exercício 2. Atletas 3. Testes em educação física e esporte 4. Desempenho esportivo 5. Ciclismo I. Título.

## FOLHA DE AVALIAÇÃO

**Autor:** Silveira, André Casanova

**Título:** Competindo na cidade de São Paulo: efeitos da poluição atmosférica sobre parâmetros fisiológicos e o desempenho durante um teste contrarrelógio de ciclismo de 50 km

Tese apresentada à Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Ciências

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Banca Examinadora

Prof. Dr.: \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Julgamento: \_\_\_\_\_

Prof. Dr.: \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Julgamento: \_\_\_\_\_

Prof. Dr.: \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Julgamento: \_\_\_\_\_

Dedico este trabalho a todos que não perdem suas esperanças mesmo em  
tempos sombrios.

## AGRADECIMENTOS

Assim como escrito por Oscar Wilde: "...tenho amigos para saber quem eu sou. Pois os vendo loucos e santos, bobos e sérios, crianças e velhos, nunca me esquecerei de que normalidade é uma ilusão imbecil e estéril". Todos amigos que agradecerei nos próximos parágrafos estiveram comigo em momentos marcantes e me fizeram crer que a vida é uma experiência valiosa que não deve nunca ser poupada.

Início os agradecimentos por meus avós, Julia Bernandes (Juju), Francisco Castro (Jajá), Antônio Silveira e Ophelia Silva. Sem dúvida nenhuma, vocês são a base de toda a minha educação e pelo modo como encaro a vida.

Agradeço meus pais, Reinaldo Silveira e Silvana Casanova, vocês dois me ensinaram o valor de uma amizade verdadeira e essa foi a melhor lição que alguém poderia me dar, eu amo vocês.

A minha amada companheira de vida, Luciana Darro Canela, como é divertido ter você na minha vida, sua parceria em todos os momentos me fazem ser uma pessoa mais confiante e sem dúvida nenhuma, feliz.

Aos meus amigos da época de escola, principalmente ao Fernando Kin com quem tenho uma amizade de quase 20 anos, não sei como. Também agradeço aos meus amigos Cleber (Sheik) e Miguel (Mineiro) pela parceria de sempre, principalmente quando se trata de uma boa conversa de bar.

Agradeço todos meus amigos da época de graduação na EEFÉ-USP, principalmente, aos meus confrades João Gomes, Nametala Azzi e ao meu casal favorito Hugo de Castro e Felipe Scabora. Muito obrigado por todo o companheirismo ao longo destes anos.

Todos os funcionários da EEFÉ-USP, pois sem vocês seria impossível, não só a conclusão deste trabalho, mas de toda minha trajetória acadêmica. Em especial agradeço ao Márcio da sessão de pós-graduação e ao Edson Degaki, técnico do Laboratório de Determinantes Energéticos de Desempenho Esportivo (LADESP).

Ao professor Tiago Fernandes, pelo importante papel em minha vida acadêmica e pela amizade. Também agradeço a professora Edilamar Menezes de Oliveira, que me guiou nos primeiros anos de graduação para dentro do mundo da pesquisa, serei sempre grato. Não poderia deixar de agradecer a minha querida amiga e professora da FAU-USP, Maria Cecilia Loschiavo dos Santos, a grande incentivadora para que eu fizesse este doutorado, serei eternamente grato por sempre acreditar em mim.

Todos os membros do Grupo de Estudo em Desempenho Aeróbio (GEDAE), tanto os primeiros a me receber, Lucas Trojbciz, Ramon Cruz e Rafael Azevedo, nunca me esquecerei a recepção de vocês. Ao Eduardo Rumenig, um grande amigo que fez com que eu compreendesse melhor as questões relacionadas a ciência e sociedade. Ao Júlio Hasegawa, meu já eterno companheiro de zaga, sem dúvida, a convivência quase diária com você contribuiu muito para o meu desenvolvimento ao longo deste doutorado. Gostaria de agradecer ao professor Adriano Lima-Silva, por todo o suporte ao longo deste percurso. Além disso, as pessoas que possibilitaram a condução deste estudo na Faculdade de Medicina, Monique Matsuda, Monica Marquezini, professor Paulo Saldiva e em especial ao técnico Pedro Martins.

Todos os voluntários que participaram deste estudo, o comprometimento de vocês e até mesmo a ajuda foi essencial para este trabalho, muito obrigado.

*I would like to thank Professor Michael Koehle (Mike) from University of British Columbia, Vancouver. Mike as always been able to bring such rich contribution and provide great insights for this thesis. Also, I would like to thank professor Luisa Giles, for all her contribution, specially during her time in Brazil*

Ao meu orientador, professor Rômulo Bertuzzi. Você me recebeu tão bem quando eu bati na porta por engano que fiquei até sem jeito de falar que errei e assim, acabei ficando. Brincadeira a parte. Sem dúvida, uma das pessoas mais éticas e leais que conheço. Você conseguiu me passar uma visão diferente do mundo acadêmico, o qual sem dúvida me encantou. Além dis acabou se tornando meu pai e sem dúvida nenhuma, um grande amigo.

Por fim, agradeço a FAPESP (proc. Nº 2018/21600-0) e a CAPES por todo apoio financeiro ao longo desta tese.

*Não entendo. Isso é tão vasto que ultrapassa qualquer entender. Entender é sempre limitado. Mas não entender pode não ter fronteiras.*

Clarice Lispector, 1984.



## RESUMO

Embora a alguns estudos tenham sugerido que a exposição a poluição relacionada ao tráfego de veículos durante uma atividade física possa suprimir as melhorias na saúde induzidas por sua prática, os impactos da poluição no desempenho em esportes de longa duração em indivíduos treinados tem sido negligenciado na literatura atual. Portanto, o objetivo do presente estudo foi analisar os efeitos da poluição do ar relacionada ao tráfego nas respostas inflamatórias e fisiológicas, assim como, no desempenho de ciclistas treinados durante um contrarrelógio de ciclismo de 50 km (50km CR). Foram recrutados 10 ciclistas do sexo masculino, classificados como treinados recreativamente. Estes realizaram um 50km CR em duas condições ambientais: I) ambiente com poluição do ar relacionada ao tráfego de veículos; II) ambiente com ar filtrado, sendo estes, realizados em uma ordem contrabalançada. Amostras de sangue foram obtidas nos momentos pré e pós 50km CR para mensuração de marcadores inflamatórios circulantes e análise dos gases sanguíneos. Avaliação da percepção subjetiva de esforço (PSE), frequência cardíaca (FC) e potência (PO) foram medidos ao longo 50km CR. Marcadores pró-inflamatórios (i.e., interleucina-6, IL-6 e Proteína C-reativa PCR) e anti-inflamatórios (i.e., interleucina-10, IL-10) não foram alterados entre as condições experimentais ( $P > 0,05$ ). No entanto, a poluição induziu maior aumento dos níveis de *Brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) e maior diminuição de ICAM-1 pós-exercício ( $P < 0,05$ ), quando comparado com o ar filtrado ( $P > 0,05$ ). A PSE, HR, PO e tempo para completar o 50km CR não foram diferentes entre as condições ambientais ( $P > 0,05$ ). Esses achados sugerem que os impactos negativos da poluição do ar nos parâmetros inflamatórios, fisiológicos e de desempenho não ocorrem em indivíduos treinados ao realizar um exercício prolongado (i.e., 50km CR) em um ambiente poluído, o qual mimetiza uma condição real de poluição do ar relacionada ao tráfego de veículos.

Palavras-chave: material particulado, citocinas, poluição do ar relacionada ao tráfego, avaliação do esforço percebido no ciclismo, atletas de resistência

## ABSTRACT

Although the exposure to traffic-related air pollution has emerged as a huge threat to inhabitants' health in urban centers, its impact on physiological and inflammatory responses as well as on performance-related parameters during exercise remains poorly understood. Some previous studies have demonstrated that the exposure to pollutants can suppress exercise-induced improvements on health. However, the negative impacts of traffic-related air pollution in trained individuals performing prolonged exercise have been neglected in the current literature. The aim of the present study was to analyze the effects of traffic-related air pollution on inflammatory and physiological responses, and performance in trained cyclists during a 50-km cycling time trial (50-km cycling TT). Ten recreationally trained male cyclists performed a 50-km cycling TT under traffic-related air pollution or filtered air conditions in a counterbalanced order. Blood samples were obtained before and after the 50-km cycling TT for measurement of inflammatory markers and blood gases. Rating of perceived exertion (RPE), heart rate (HR), and power output (PO) were measured throughout the 50-km cycling TT. The IL-6, D-dimer, C-Reactive protein (CRP), Irisin, and IL-10 were not altered in both experimental conditions ( $P > 0.05$ ). However, traffic-related air pollution induces greater increase of *Brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) levels and greater decrease of ICAM-1 from pre- to post-exercise ( $P < 0.05$ ), when compared with filtered air condition ( $P > 0.05$ ). The RPE, HR, PO, and time to complete the 50-km cycling TT were not different between traffic-related air pollution and filtered air conditions ( $P > 0.05$ ). These findings suggest that the negative impacts of air pollution on inflammatory, physiological, and performance parameters do not occur in trained individuals when performing a prolonged exercise (i.e., 50-km cycling TT) in a polluted environment that mimics a real-world traffic-related air pollution.

Keywords: particulate matter, cytokines, traffic-related air pollution, rating of perceived exertion, cycling, endurance athletes

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fotografia de um policial de trânsito durante o fenômeno de *smog* em Londres 1952. Disponível em: <https://latitude.blogs.nytimes.com/2012/12/28/the-great-smog-of-china/>. Acessado em: 23/06/2020.

Figura 2. Fotografia da cidade de Cubatão em 2017. Disponível em: <https://sbtinterior.com/noticia/acao-julgada-depois-de-31-anos-condena-24-empresas-por-poluir-cubatao-2017-09-30.html>. Acessado em: 23/06/2020.

Figura 3. Construção do Estádio Nacional de Beijing, sede dos Jogos Olímpicos de 2008. Disponível em: <https://www.pnnl.gov/science/highlights/highlight.asp?id=1094>. Acessado em: 23/06/2020.

Figura 4. Representação do desenho experimental. TPE: teste progressivo até a exaustão voluntária. As sessões serão realizadas, ao menos, com 48 horas de intervalo.

Figura 5. Representação das visitas 4 e 5 onde os indivíduos realizaram de forma contrabalançada o 50km CR no ambiente limpo ou poluído.

Figura 6. Localização do contêiner no Google *maps*.

Figura 7. Planta baixa do contêiner e localização do local onde ocorreram as sessões experimentais.

Figura 8. Ciclista voluntário durante o 50km CR no contêiner.

Figura 9. Concentração de  $MP_{2.5}$  no ambiente (Painel A) e quantidade de  $MP_{2.5}$  inalado (Painel B) durante 50km CR de ciclismo.

Figura 10. Parâmetros de desempenho medidos durante o 50km CR de ciclismo sobre a condição de ar filtrado e poluído.

Figura 11. Respostas sistêmicas ao exercício aeróbio durante 50km CR de ciclismo

Figura 12. Parâmetros sanguíneos medidos previamente (pré) e após (pós) 50km CR de ciclismo

Figura 13. Níveis circulantes de marcadores pró- e anti-inflamatórios.

## LISTA DE ABREVIações

°C: Graus Celsius

ANOVA: *Analysis of Variance*

BDNF: *Brain-derived neurotrophic factor*.

CCI: Coeficiente de correlação Intraclasse

CETESB: Companhia Ambiental do Estado de São Paulo

CSN: Companhia Siderúrgica Nacional

Cm: Centímetros

CO: Monóxido de Carbono

COHb: Carboxihemoglobina

CR: Contra Relógio

CV: Coeficiente de variação, Coeficiente de variação

FC: Frequência Cardíaca

Hb: Hemoglobina

HEPA: *High Efficiency Particulate Arrestance*

HTC: Hematócrito.

I-CAM1: *Intercellular Adhesion Molecule 1*.

ICC: Coeficiente de correlação intraclasse.

IGF: *Insulin growth factor*

IL: Interleucina

Kg: Quilogramas

L: Litros

MP<sub>2.5</sub>: Material Particulado Fino (diâmetro aerodinâmico < 2.5 µm)

MP<sub>10</sub>: Material Particulado Grosso (diâmetro aerodinâmico entre 2,5-10 µm)

Min: Minutos

Mm: Milímetro

mmHg: Milímetros de mercúrio

NO: Óxido Nítrico

NO<sub>2</sub>: Dióxido de Nitrogênio

Nox: Óxidos de nitrogênio

η<sup>2</sup>: Eta ao quadrado

O<sub>3</sub>: Ozônio

OMS: Organização Mundial da Saúde

O<sub>3</sub>: Ozônio

PA: Pressão Arterial

PAD: Pressão arterial diastólica

PAS: Pressão arterial sistólica

pO<sub>2</sub>: Pressão parcial de oxigênio;

pCO<sub>2</sub>: Pressão parcial de dióxido de carbono

pH: Potencial hidrogeniônico

PROCONVE: Programa de Controle da Poluição do Ar a Veículos Automotores

PSE: Percepção Subjetiva de Esforço

SaO<sub>2</sub>: Saturação de oxigênio

SO<sub>2</sub>: Dióxido de enxofre

TNF-α: Fator de necrose tumoral – alfa

UR: Umidade relativa do ar

V<sub>E</sub>: Ventilação minuto

VEGF: *Vascular endothelial growth factor*

VO<sub>2</sub>: Consumo de oxigênio

VO<sub>2max</sub>: Maior valor do consumo de oxigênio com tendência a estabilização ao final de testes progressivos até a exaustão

Vs: Versus

W: Watts

WHO: *World health Organization*

Δ: Delta

μm: Micrômetros

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	18
2. OBJETIVOS.....	21
2.1 Objetivo Geral .....	21
2.2 Objetivos Específicos .....	21
3. REVISÃO DE LITERATURA.....	22
3.1 Poluição Atmosférica Contexto Global.....	22
3.2 Poluição Atmosférica no Brasil.....	27
3.3 Poluição Atmosférica na Cidade de São Paulo.....	30
3.4 Poluição Atmosférica e Saúde .....	31
3.5 Poluição vs. Saúde: papel do exercício predominantemente aeróbio.....	33
3.6 Desempenho Esportivo e Poluição .....	38
4. MÉTODOS.....	42
4.1 Desenho Experimental .....	42
4.1.1 Amostra.....	43
4.2 Medidas Antropométricas.....	44
4.3 Teste Progressivo até a Exaustão .....	44
4.4 Local das Sessões Experimentais .....	46
4.6 Teste Experimental .....	48
4.7 Variáveis Cardiorrespiratórias e Percepção Subjetiva de Esforço .....	49
4.8 Parâmetros Sanguíneos Relacionados à Oferta Sistêmica de O <sub>2</sub> .....	50
4.9 Análise dos Marcadores Pró- e Anti-Inflamatórios e de Neuroplasticidade.....	51
4.1.2 Análise Estatística.....	52
5. RESULTADOS .....	52
5.1 Concentração e Quantidade de MP <sub>2.5</sub> Inalado .....	52
5.2 Parâmetros Relacionados ao Desempenho.....	53



5.3 Respostas Sistêmicas ao Exercício Predominantemente Aeróbio .....	54
5.4 Gases Sanguíneos.....	56
5.5 Níveis Circulantes de Marcadores Inflamatórios .....	57
6. DISCUSSÃO.....	58
6.1 Exposição a MP <sub>2.5</sub> na cidade de São Paulo durante 50km CR .....	58
6.2 Respostas Sistêmicas ao Exercício Predominantemente Aeróbio .....	59
6.3 Resposta pró- e anti-inflamatórias ao exercício durante exposição ao MP <sub>2.5</sub> na cidade de São Paulo .....	62
6.4 Limitações .....	64
7. CONCLUSÃO .....	65
8. REFERÊNCIAS .....	66

## 1. INTRODUÇÃO

A exposição à poluição do ar é atualmente uma das principais ameaças ao meio ambiente<sup>1</sup> e à saúde dos seres humanos, sobretudo para aqueles que residem nos centros urbanos de países de baixa e média-rendas, como o Brasil. Na cidade de São Paulo a poluição do ar é oriunda, principalmente, de veículos automotores e está associada a diversas doenças, entre as quais, destacam-se a insuficiência pulmonar, doenças cardiovasculares, asma e até mortalidade precoce (BRAVO et al., 2016; GEORGES et al., 2005; RIBEIRO et al., 2019). Um dos poluentes mais nocivos para a saúde provenientes da poluição relacionada ao tráfego de veículos é o material particulado fino, com diâmetro aerodinâmico inferior a 2,5  $\mu\text{m}$  (MP<sub>2.5</sub>). O MP<sub>2.5</sub> é composto por pequenos componentes sólidos e líquidos que podem transpassar a membrana alveolar e o endotélio capilar, atingindo a corrente sanguínea e, por conseguinte, diferentes tecidos e órgãos (NEMMAR et al., 2002). O MP<sub>2.5</sub> parece estar associado ao aumento no risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares e pulmonares (MUSTAFIĆ et al., 2012).

Em contraste com os efeitos deletérios causados pela exposição à poluição do ar, os exercícios predominantemente aeróbios desempenham um papel fundamental por desencadear adaptações positivas à saúde. No entanto, com o aumento da atividade metabólica deflagrado pelo esforço físico, eleva-se as taxas de ventilação minuto ( $V_E$ ), bem como a velocidade do fluxo aéreo, favorecendo o trânsito de MP<sub>2.5</sub> ao trato respiratório profundo, induzindo respostas inflamatórias e estresse oxidativo (GILES; KOEHLE, 2014a). Embora alguns estudos tenham fornecido informações relevantes sobre o impacto da poluição do ar na saúde, há um conhecimento limitado sobre como o desempenho em modalidades esportivas predominantemente aeróbias pode ser prejudicado pela inalação de poluentes atmosféricos.

Para compreender esta interação entre exercício físico e poluição, alguns pesquisadores recorreram a sistemas que produzem a poluição do ar

---

<sup>1</sup> Embora seja relevante a discussão sobre os impactos ambientais causados pela poluição atmosférica, como a aceleração nas mudanças climáticas e agravamento do aquecimento global, na presente revisão centraremos a discussão acerca dos impactos adversos na saúde.

(i.e., exaustão de motor à diesel) ou abordagens não controladas em ambiente aberto (i.e., dias alternados ou rotas alternativas), os quais não representam necessariamente um cenário real ou têm pouco controle de variáveis intervenientes, respectivamente. Além disso, comumente se utilizam exercícios de baixa intensidade e populações não treinadas (BOS et al., 2013b; WAGNER; BRANDLEY, 2020). Isto é especialmente importante uma vez que indivíduos treinados possuem adaptações fisiológicas, como por exemplo, a melhora da resposta inflamatória e melhor controle do sistema nervoso autônomo (SNA) que influencia nas respostas cardiodinâmicas durante o exercício, sendo estas variáveis comumente afetadas pela poluição atmosférica (GOLD et al., 2000). Em relação a intensidade do exercício, tem se utilizado testes de carga constante para avaliar as possíveis alterações do exercício em ambiente poluído. Embora estes estudos tenham resultado em informações relevantes, é necessário ressaltar que um bom teste é aquele que possui uma maior reprodutibilidade e uma elevada validade ecológica. Com isso, testes de simulação de provas, no estilo contrarrelógio (CR), nos quais os indivíduos são orientados a percorrer uma distância pré-estabelecida no menor tempo possível, parecem ser mais apropriados, visto que a simulação de provas nessas condições é mais próxima de uma situação real de competição. Isto é particularmente importante para analisar parâmetros limitantes do exercício como a PSE, uma vez que está variável está correlacionada com a estratégia de ritmo de prova utilizada por atletas para evitar fadiga prematura. A PSE também poderia sofrer influência da poluição atmosférica devido a maiores desconfortos respiratórios durante o exercício nesta condição.

Outro fator limitante ao exercício aeróbio em ambiente poluído poderia ser explicado por um menor aporte de oxigênio ( $O_2$ ) aos músculos exercitados. Em condições ambientais com altas concentrações de poluentes gasosos pode-se acarretar em redução na oferta de  $O_2$  devido ao aumento nas taxas de monóxido de carbono (CO) inalado. Este pode gerar um aumento na quantidade de carboxihemoglobina (COHb), uma vez que a afinidade de hemoglobina (Hb) por CO é maior do que por  $O_2$ , por sua vez, prejudicando o aporte sanguíneo necessário aos músculos e assim comprometendo desempenho em exercícios aeróbios (ADIR Y, MERDLER A, BEN HAIM S,

FRONT A et al., 1999). Além disso, efeitos deletérios da poluição podem se estender até outros órgãos, como o cérebro, onde denota-se que a exposição a poluição pode suprimir o aumento de *Brain-derived neurotrophic factor* (BDNF), prejudicando a neuroplasticidade e resposta cognitiva induzida pelo exercício (PEDERSEN, 2019). Embora, ainda incipiente, alguns pesquisadores têm endereçado esforços para compreender como a poluição atmosférica influencia nestas respostas inflamatórias durante atividades aeróbias, no entanto, são escassos os dados em relação a indivíduos treinados e a resposta inflamatória destes durante tarefas de longa duração.

Portanto, ainda é necessário entender os efeitos da poluição sobre as variáveis fisiológicas, o desempenho esportivo predominantemente aeróbio e inflamatórias num cenário complexo como em atletas que residem e treinam nestes grandes centros urbanos. Não obstante, é igualmente importante controlar fatores intervenientes capazes de interferir no desempenho aeróbio - e nas respostas fisiológicas e celulares decorrentes do esforço físico - que não estejam relacionados à poluição do ar (e.g., temperatura, velocidade do vento e umidade relativa do ar, UR). A nossa hipótese é que os parâmetros relacionados ao desempenho aeróbio durante 50km CR seriam prejudicados devido a exposição a poluição relacionada ao tráfego de veículos, assim como, haveria um aumento da resposta pró- inflamatória e prejuízo no marcador de neuroplasticidade quando comparado com o exercício em ambiente filtrado.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Geral**

O objetivo geral do presente projeto de doutorado foi analisar os efeitos da poluição atmosférica sobre os parâmetros relacionados ao desempenho durante um teste 50km CR, bem como as possíveis alterações em parâmetros fisiológicos (i.e., FC e pressão arterial, PA) e pro- e anti-inflamatórios.

### **2.2 Objetivos Específicos**

Os objetivos específicos do presente projeto de pesquisa foram analisar o impacto da poluição atmosférica durante o exercício sobre:

- Parâmetros relacionados ao desempenho aeróbio, tais como a frequência cardíaca, ventilação minuto estimada, PA e PSE.
- Analisar a pressão dos gases no sangue (i.e.,  $PO_2$  e  $PCO_2$ ), assim como, avaliar a  $SaO_2$ .
- Avaliar os níveis de marcadores pró- e anti-inflamatórios e relacionado a neuroplasticidade induzidos pelo exercício.

### 3. REVISÃO DE LITERATURA

#### 3.1 Poluição Atmosférica Contexto Global

Os problemas ambientais e sanitários deflagrados pela poluição atmosférica começam a ser documentados na Europa no século XVII, prenúncio da Revolução Industrial (GORDON MCGRANAHAN AND FRANK MURRAY, 2003). Em 1661, por exemplo, John Evelyn, um jornalista inglês, publicou *Fumifugium or the Inconveniencie of the Aer and Smoak of London Dissipated*, que ficou conhecido como: “O Tratado do Carvão”. Neste artigo apresentado à Charles II (Rei da Inglaterra, Escócia e Irlanda entre 1660 e 1685), Evelyn falaria dos efeitos deletérios da queima de carvão, sugerindo medidas capazes de reduzir os impactos negativos dessa atividade, tais como aumentar a altura de chaminés, remover as fábricas das grandes cidades e aumentar as áreas verdes (FOSTER, 1999). Todavia, havia uma compreensão na época de que os efeitos deletérios associados à poluição em geral, e a atmosférica em particular, se justificariam pelo progresso e pelo desenvolvimento econômico engendrados pela produção industrial capitalista. Deste *trade-off* entre desenvolvimento e poluição do ar, herdamos um custo de oportunidade (i.e., a crescente degradação do meio ambiente em troca do desenvolvimento e bem-estar econômico) que afeta nossa sociedade até os dias atuais.

Nos séculos XVIII e início do século XIX, se tornou comum a ideia de que impurezas existentes no ar seriam responsáveis pela contaminação da população gerando as pandemias (MARTINS; MARTINS, 2006). Estas impurezas, denominadas como miasmas, se originavam principalmente da decomposição de cadáveres tanto de pessoas como de animais. Devido a esta teoria dos miasmas, diversas medidas sanitárias foram tomadas na época, em decorrência disso, houve uma modificação na construção das cidades, por exemplo, os cemitérios que eram localizados próximos as igrejas foram sendo deslocados para fora da zona urbana, os matadouros de animais também foram para as periferias das cidades.

Embora, nos séculos XVII e XVIII os problemas advindos da baixa qualidade do ar já preocupavam as autoridades e os habitantes das cidades, somente após um século da publicação do “Tratado do carvão”, a despeito de ser um marco sobre os problemas decorrentes da queima de carvão, ensejasse a primeira legislação sobre poluição atmosférica no Reino Unido, promulgada em 1814 (BRIMBLECOMBE; BRIMBLECOMBE, 2012). Esta primeira legislação não produziu grandes mudanças no controle das emissões de poluentes. As legislações começam a ganhar papel notório apenas após alguns episódios de aumento repentino de poluentes fotoquímicos que causaram grande número de mortes e efeitos deletérios a população das áreas afetadas, sendo alguns destes episódios bem conhecidos como em Muese Valley, Bélgica (1930); Pandora, Pensilvânia, EUA (1948) e em Londres, Reino Unido (1952) (BELL; DAVIS, 2001; NEMERY; HOET; NEMMAR, 2001). Todos estes eventos teriam em comum áreas industrializadas e condições climáticas (i.e., inversões térmicas) que contribuíam para surgimento de um fenômeno que ficou conhecido como *smog*, termo este que combina as palavras em inglês *smoke* (fumaça) com *fog* (neblina), este efeito está exemplificado na foto abaixo:

Figura 1. Fotografia de um policial de trânsito durante o fenômeno de *smog* em Londres 1952.



Fonte: NY. Times.<sup>2</sup>

Estes eventos também foram responsáveis por impulsionar estudos epidemiológicos sobre poluição atmosférica; principalmente devido ao número excessivo de mortes causadas pelos smogs. Em Londres, por exemplo, os registros históricos evidenciam que o dióxido de enxofre (SO<sub>2</sub>)<sup>3</sup> não declinou em meses; ceifando aproximadamente 12 mil vidas como consequência (BELL; DAVIS, 2001).

Após 20 anos de um dos piores episódios de smog londrino, em 1972, a Organização das Nações Unidas (ONU) convocou as principais lideranças mundiais para discutir diretrizes orientadas à redução da degradação ambiental. A primeira grande Conferência das Nações Unidas sobre o Meio Ambiente Humano, como ficou conhecida, realizada em Estocolmo (Suécia),

---

<sup>2</sup> Disponível em: <https://latitude.blogs.nytimes.com/2012/12/28/the-great-smog-of-china/>. Acessado em: 23/06/2020

<sup>3</sup> O dióxido de enxofre (SO<sub>2</sub>) é um gás incolor de odor pungente. Ao ser inalado em altos níveis, causa efeitos adversos como: dificuldade respiratória, alteração na defesa dos pulmões, agravamento de doenças respiratórias e cardiovasculares. Disponível em: <https://cetesb.sp.gov.br/laboratorios/wp-content/uploads/sites/24/2020/07/Dio%CC%81xido-de-enxofre.pdf> acessado em: 08/03/2021.



teve como resultado uma declaração com 19 princípios que representam um Manifesto Ambiental, com o fim de: “inspirar e guiar os povos do mundo para a preservação e a melhoria do ambiente humano” (VLASIN, 1973).

Em 1988, o Programa das Nações Unidas Para o Meio Ambiente (PNUMA) e a Organização Meteorológica Mundial (OMM) se uniram para criar o Painel Intergovernamental para as Mudanças Climáticas (IPCC). O IPCC é uma das agremiações científicas mais relevantes atualmente no debate concernente às mudanças climáticas, ambientais e seus efeitos. O IPCC reúne pesquisadores reconhecidos mundialmente por sua expertise e excelência em suas respectivas áreas do conhecimento. No Brasil, figuras como Chou Sin Chan, Carlos Nobre e Paulo Artaxo compõe essa equipe até o momento.

Em 1992, houve a “Cúpula da Terra” que ficou conhecida como RIO-92, que recebeu este nome devido a sede ter sido a cidade do Rio de Janeiro. Marcada por diversas discussões importantes, principalmente em relação ao agravamento do buraco na camada de ozônio e sobre questões relacionadas ao petróleo (NOVAES; WASHINGTON, 1992); a RIO-92 ficou famosa por produzir um consenso entre os principais países do globo em torno de uma agenda socioambiental, socioeconômica e climática global (Agenda 21) orientada pelo desenvolvimento sustentável.

Posteriormente, em 1997, a Conferência de Kyoto corroborou essa agenda impelindo os países industrializados a reduzirem as emissões de gases de efeito estufa. Não obstante, o Protocolo de Kyoto, como ficou conhecido, só entraria em vigor efetivamente em 2005. Apesar desses adiamentos, o Tratado de Kyoto é apontado como o primeiro passo efetivo nas políticas de controle de emissões de CO<sub>2</sub>, imprescindíveis para reduzir o aquecimento global que se anuncia <sup>4</sup>.

Mais recentemente foi assinado o Tratado de Paris (2015), que diferentemente do Protocolo de Kyoto, não abrange somente as nações desenvolvidas, mas todos os países signatários da ONU; obrigando-os a apresentar planos para reduzir as emissões de gases de efeito estufa.

---

<sup>4</sup> <https://brasil.un.org/pt-br/91223-onu-e-o-meio-ambiente>

Como se nota, estes acordos, num primeiro momento, estiveram centrados nos países industrializados e desenvolvidos. Mas diante da descentralização e globalização dos processos produtivos incluíram também os países de baixa e média renda (AKIMOTO, 2003). Atualmente, são esses países os mais afetados pela poluição atmosférica (WHO, 2010), além disso, estes países possuem as maiores conurbações (como: São Paulo, Brasil; Cidade do México, México; Jakarta, Indonésia; Mumbai, Índia; Xangai, China). Estas cidades possuem as maiores estimativas de adensamento urbano e acabam por ser os mais vulneráveis as consequências climáticas do desenvolvimento industrial que começou na Europa.

Em relação ao Brasil, apesar de ser signatário de vários protocolos ambientais patrocinados pela Organização das Nações Unidas (ONU), ambientalistas apontam que o país deixa a desejar no cumprimento de muitos deveres como combate ao desmatamento, trabalho escravo, uso de venenos agrícolas e outros (SANTANA, 2014). De acordo com o banco de dados da Organização Mundial de Saúde, que conta com mais de 4300 cidades em 108 países, mais de 90% das mortes relacionadas à baixa qualidade do ar ocorrem em países de baixa e média-rendas, principalmente na África e Ásia (WHO, 2006).

Ainda em relação às iniquidades vista nos países em desenvolvimento, principalmente decorrentes do processo de globalização, MENG et al., (2016) em um interessante trabalho utilizam o conceito de tele conexão<sup>5</sup> para demonstrar os padrões entre produção e consumo. Neste estudo, os autores conseguiram identificar uma rede de “importação” de MP<sub>2.5</sub> entre os países que produzem e os que consomem bens, assim, deixando evidente que os países mais desenvolvidos em decorrência da globalização passam a ser indiretamente responsáveis pela maior parte das emissões de poluentes, uma vez que suas empresas produzem em países mais pobres, no entanto estes bens acabam sendo consumidos pelos países mais ricos, assim “importando MP (MENG et al., 2016).

---

<sup>5</sup> conceito utilizado nas ciências atmosféricas relacionado a ocorrência de fenômenos climáticos análogos em locais distantes geograficamente.

### 3.2 Poluição Atmosférica no Brasil

Como denotado na sessão anterior, o processo de desenvolvimento econômico gera externalidades ambientais negativas, desta forma, atualmente os países em desenvolvimento têm sido os mais acometidos pelos efeitos deletérios da poluição atmosférica; em função do rápido crescimento econômico e a expansão das cidades, elevadas taxas de desigualdades são observadas, sendo que as populações menos favorecidas também acabam sofrendo com o impacto negativo da poluição atmosférica mais do que as classes de alta renda.

Diferentemente das cidades europeias que começaram a sofrer com as iniquidades decorrentes da poluição atmosférica emitidas pela intensa atividade industrial no século XVII, países como o Brasil sofreriam destes males mais tardiamente, principalmente a partir do século XX (TYLER, 1976). Neste período, o Brasil passa por um forte processo de industrialização, que se inicia precisamente na década de 40. Embora o Brasil já vivenciasse um momento próspero economicamente no período entre Guerras, foi apenas no período pós Segunda Guerra Mundial que apresentou altas taxas de crescimento industrial e econômico (EPGE; BRASILEIRA; ECONOMIA, 2020).

Um dos grandes marcos da industrialização no Brasil foi em 1946, com a inauguração da Companhia Siderúrgica Nacional (CSN), construída sob a Ditadura de Getúlio Vargas; e tinha como objetivo ampliar a produção de aço nacional. Segundo Vargas, era necessária a expansão do setor de produtivo, e um dos problemas do Brasil era o setor siderúrgico e sua dependência de importações (MARIA; FONTES; NIEMEYER, 2006). A CSN foi construída na cidade de Volta Redonda, situada na região do Vale do Paraíba, Estado do Rio de Janeiro. Como vem sendo demonstrado, esta cidade vem enfrentando inúmeros problemas ambientais decorrentes de seu grande polo siderúrgico. Como revisado por Peiter e Tobar (1998), dentre os problemas ambientais, destaca-se a poluição do ar por gases e partículas emitidas no processo de produção do aço e outras atividades industriais. Além disso, a cidade enfrenta problemas como poluição dos rios e deposição de resíduos das atividades

industriais (PEITER; TOBAR, 1998). Até os dias atuais os problemas ambientais da atividade siderurgia continuam afetando a cidade.

A expansão da indústria siderúrgica e os problemas ambientais inerentes à essa atividade não se limitou ao Estado do Rio de Janeiro. Em 1953 é fundada a Companhia Siderúrgica Paulista (COSIPA) na cidade de Cubatão (BOHM et al., 1989). Em 1955, também em Cubatão foi inaugurada a refinaria Presidente Bernardes, sendo a primeira grande refinaria no Estado de São Paulo. Assim, Cubatão se tornou um importante complexo industrial, tendo também como fator primordial a proximidade com o porto de Santos. No entanto, nas décadas de 1980 e 1990 a cidade ficou amplamente conhecida pelo aumento das taxas de mortalidade decorrentes da poluição hídrica, do solo e atmosférica, recebendo a alcunha de “Vale da morte” (DANNI-OLIVEIRA, 2008; FARIA; ALMEIDA; ZANETTA, 1999). Os problemas ambientais em decorrência das altas taxas de emissão de poluentes advindas do polo industrial ainda é perceptível, como é possível notarmos na imagem abaixo:

Figura 2. Fotografia da cidade de Cubatão em 2017.



Fonte: SBT interior.<sup>6</sup>

Este processo de industrialização nos anos 50, ocorreu devido ao conjunto de metas do presidente Juscelino Kubistchek (AMBIENTE, 2018). Embora houvesse foco na indústria de base, outros setores como energia e transporte também se beneficiaram. Em São Paulo, por exemplo, na década de 50, na região do ABC paulista, saíam os automóveis e caminhões das linhas de montagem, esta região se tornou importante marco da indústria em São Paulo, uma vez que concentrava as principais montadoras de veículos (BOHM et al., 1989). Isto foi fato importante, uma vez que estas montadoras no Estado de São Paulo ajudaram a definir o modal de transporte no país, privilegiando as rodovias em detrimento das ferrovias. Estes incentivos ao uso do automóvel em São Paulo, assim como em outras grandes metrópoles do mundo, fazem com que o automóvel seja a grande fonte móvel de poluentes na atmosfera (ANDRADE et al., 2017).

---

<sup>6</sup> Disponível em: <https://sbtinterior.com/noticia/acao-julgada-depois-de-31-anos-condena-24-empresas-por-poluir-cubatao-2017-09-30.html>. Acessado em: 23/06/2020

### 3.3 Poluição Atmosférica na Cidade de São Paulo

A urbanização da cidade de São Paulo ocorreu principalmente devido à industrialização do setor automobilístico, fato que conseqüentemente acarretou em impactos ambientais e sociais que influenciam a dinâmica da cidade até os dias de hoje. Um destes resultados é a baixa qualidade do ar, que advém principalmente do transporte individualizado motorizado (ANDRADE et al., 2017). Apesar de nas últimas décadas algumas medidas regulatórias, como o Programa de Controle da Poluição do Ar a Veículos Automotores (PROCONVE) e o incentivo ao uso de biocombustíveis no Brasil (etanol e biodiesel) tenham ajudado na redução de determinados poluentes como  $MP_{10}$ ,  $CO$ ,  $NO_2$  e  $SO_2$ , alguns poluentes secundários advindos da queima de combustíveis como  $O_3$  e  $MP_{2,5}$  continuam a aumentar anualmente (ANDRADE et al., 2017). Este aumento vem ocorrendo principalmente pelo crescimento exponencial da frota de veículos automotores na cidade, que até 2006 continha pouco mais de 5 milhões de veículos e passou para aproximadamente 8 milhões em 2018 (ANDRADE et al., 2017).

Esse aumento nos níveis de poluentes pode ter efeitos deletérios à saúde de habitantes de regiões metropolitanas, como demonstrado por Dominici F et al., (2006). Os autores identificaram uma correlação entre  $MP_{2,5}$  e internações por doenças cardiovasculares e respiratórias em algumas cidades americanas (DOMINICI et al., 2006). Dados apresentados por (GEORGES et al., 2005) também identificaram internações em São Paulo decorrentes de doenças cardíacas (63.250 internações), e respiratórias (57.599 pessoas), apenas em 2011. É possível que estas hospitalizações tenham relação com a baixa qualidade do ar da região metropolitana de São Paulo, principalmente de  $MP_{2,5}$ , que representa 60% de material particulado inalável fino (CETESB, 2018). Além disso, demonstrou-se neste estudo que se a média anual de  $MP_{2,5}$  fosse reduzida para  $5\mu g/m^3$ , aproximadamente 1724 mortes seriam evitadas, resultando num ganho anual de US\$ 4.96 bilhões para a Saúde (GEORGES et al., 2005).

### 3.4 Poluição Atmosférica e Saúde

Como pode ser denotado a partir das sessões anteriores há uma forte correlação entre os níveis de poluição atmosférica e saúde. Entender como estes poluentes a afeta tem sido fundamental, embora, esta questão tenha sido negligenciada nos primeiros estudos sobre poluição nos séculos XVIII e XIX. Como revisado por BRUNEKREEF e HOLGATE, (2002), na década de 1970 as concentrações observadas eram apontadas como improvável de causar efeitos adversos à saúde. Ainda, segundo estes autores, duas décadas depois houve um crescimento da preocupação sobre os impactos da poluição atmosférica na saúde, principalmente pelo aumento de emissões de poluentes nas grandes cidades como São Paulo, Los Angeles e Cidade do México (BRUNEKREEF; HOLGATE, 2002). A poluição nestas cidades é decorrente do alto tráfego de veículos, estes contribuem principalmente para formação de partículas em suspensão (i.e. material particulado) e poluentes fotoquímicos (i.e., ozônio) fazendo com que estas grandes cidades tenham uma baixa qualidade do ar o que compromete diretamente a saúde de seus habitantes. As altas taxas de emissão por veículos nas grandes cidades denota bastante atenção, uma vez que, a Organização Mundial da Saúde aponta que as concentrações de ozônio e material particulado em muitas cidades de países desenvolvidos excedem os níveis toleráveis causando efeitos negativos à saúde (WHO, 2005).

Corroborando com isto, a literatura científica dos últimos anos tem demonstrado que os efeitos adversos à saúde humana podem ser causados, sobretudo, pelo MP, um dos principais poluentes advindo da queima de combustíveis fósseis. Em estudo conduzido por (MILLER et al., 2007), acompanhou-se por 4 anos mais de 65 mil mulheres pós-menopausa residentes de 36 áreas metropolitanas dos EUA. A partir das concentrações  $MP_{2,5}$  observadas onde estas mulheres residiam, foi demonstrado que com o aumento de  $10\mu\text{g}/\text{m}^3$  nos níveis de  $MP_{2,5}$  aumentaria o risco de um evento cardiovascular e cerebrovascular em 24% e 35%, respectivamente. (FAJERSZTAJN et al., 2017) em meta-análise, também demonstrou os riscos do aumento de  $MP_{2,5}$  sobre a saúde dos habitantes de grandes cidades. Neste estudo, foram analisados quantitativamente 7 estudos de cidades da América

Latina que apresentavam relação entre exposição a curto-prazo à  $MP_{2.5}$  e doenças associadas. Os autores concluíram que aumento de  $10\mu g/m^3$  nos níveis de  $MP_{2.5}$  contribuem para o aumento no risco de morte por causa respiratória e cardiovascular para todas as idades. Esses achados também estavam de acordo com os resultados obtidos em outros continentes (FAJERSZTAJN et al., 2017; LODOVICI; BIGAGLI, 2011; POPE et al., 2002). Outra meta-análise publicada em 2012 no periódico JAMA, foram analisados 34 trabalhos que investigaram os efeitos deletérios à saúde desencadeados pela exposição aguda (de um a sete dias) aos principais poluentes ( $SO_2$ ,  $NO_x$ , CO e MP) (MUSTAFIĆ et al., 2012). Neste estudo, por meio do cálculo do risco relativo e análise do tamanho do efeito, os autores concluíram que todos os poluentes, exceto  $O_3$ , tinham forte associação com o risco de infarto de miocárdio (MUSTAFIĆ et al., 2012). Ainda, os autores sugeriram quatro possíveis mecanismos para a associação entre exposição a poluição e infarto, a saber: 1) a exposição aos poluentes gera uma maior resposta inflamatória, como demonstrado pelo aumento da PCR; 2) regulação anormal do sistema nervoso autônomo, evidenciada pelo aumento da FC e menor variabilidade da FC; 3) aumento da viscosidade sanguínea, o que facilitaria a formação de trombos que podem acelerar o processo de aterosclerose; 4) um possível efeito vasoconstritor. Esses achados têm uma relevância prática haja vista que os dados publicados pela OMS no *The State of Global Air 2017* demonstraram que 90% da população mundial vive em cidades que excedem as recomendações limites de poluentes.

Tendo em vista o grande impacto para a saúde pública ocasionado pelos níveis de poluição na cidade de São Paulo, o exercício físico predominantemente aeróbio poderia ser ferramenta efetiva para amenizar estes impactos negativos assim como, acarretar benefícios a saúde. No entanto, há poucas evidências sobre o efeito profilático do exercício nestas condições. Sabe-se que a exposição durante a atividade física em um ambiente de baixa qualidade do ar levaria a um aumento das concentrações de  $MP_{2.5}$  inalada, principalmente devido ao aumento da  $V_E$  durante a atividade física. Este aumento de  $MP_{2.5}$  poderia então mitigar os benefícios do exercício à saúde, principalmente devido a um aumento na resposta inflamatória. Ainda,



cabe ressaltar que há correlação entre as concentrações inaladas, a intensidade do exercício realizado e o tempo de exposição, desta forma, sugere-se que há uma relação dose e resposta que deveria ser levada em consideração quando praticada atividade física em ambientes com altos níveis de MP<sub>2,5</sub>.

### **3.5 Poluição vs. Saúde: papel do exercício predominantemente aeróbio**

O exercício físico predominantemente aeróbio promove adaptações que potencializam mecanismos anti-inflamatórios, além de influenciar positivamente os sistemas cardiovascular, respiratório e a modulação do sistema nervoso autônomo (BRUM et al., 2000; GRAHAM, 1985). Todavia, como supracitado, embora haja poucas evidências, é reconhecido que quando praticado em ambientes com ar poluído, pode ocorrer uma maximização dos efeitos deletérios decorrentes desta exposição a poluição (CARLISLE; SHARP, 2001; GILES; KOEHLE, 2014b; GOLD et al., 2000; LUNDBÄCK et al., 2009). BOS et al., (2013) demonstrou que o desempenho cognitivo também pode ser afetado devido aos níveis de material particulado ultrafino durante um programa de treinamento aeróbio. Neste estudo, os pesquisadores submeteram os participantes a um programa de treinamento de 12 semanas, sendo que estes foram divididos em dois grupos de acordo com a sua localidade, onde um grupo seria com habitantes de zona urbana com altos níveis de poluição relacionada ao tráfego de veículos e outro em uma zona rural. Foi observado um aumento do desempenho cognitivo, avaliado por meio de um teste (i.e., *Stroop test*) nos habitantes que realizaram o treinamento na zona rural, ainda estes tiveram um efeito protetivo em relação ao aumento de marcadores inflamatórios.

TAINIO et al., (2016) quantificaram a dose inalada de MP<sub>2,5</sub> durante uma viagem ativa (atividade de baixa intensidade) e concluíram que mesmo em áreas com alto nível de MP<sub>2,5</sub> concentrações (100 µg/m<sup>3</sup>), até 75 minutos de ciclismo por dia levariam à redução da mortalidade por todas as causas. Desta forma, parece existir um efeito dose-resposta em relação a intensidade em que o exercício físico aeróbio é realizado e a quantidade de MP<sub>2,5</sub> inalada, ou seja, em atividades que envolvem um esforço físico mais vigoroso e consequente

aumento das taxas ventilatórias, os danos causados pela inalação de  $MP_{2.5}$  poderiam ocorrer de uma maneira precoce. Mesmo com estes efeitos adversos, algumas medidas simples podem ajudar a mitigá-los, por exemplo, utilizando uma rota alternativa dentro da mesma cidade. TARGINO et al., (2018) demonstrou que ciclistas que utilizam uma rota alternativa com menor tráfego de veículos pode reduzir em 1,6 vezes a quantidade de carbono negro inalado comparado com a exposição em uma grande avenida.

A maioria destes estudos tem utilizado uma intensidade de exercício relacionada a deslocamento ativo, ou seja, uma baixa intensidade, no entanto, alguns estudos recentes demonstraram que o aumento da intensidade do exercício (intensidade moderada e alta intensidade) gera consequente aumento  $V_E$  e da velocidade do fluxo aéreo o que poderia levar o MP tanto em maiores quantidades como em regiões mais profundas do trato respiratório, induzindo respostas inflamatórias e estresse oxidativo (COLE et al., 2018; GILES; KOEHLE, 2014b; PASQUA et al., 2018). Por exemplo, DAIGLE et al., (2003) demonstraram que o exercício moderado em ciclo ergômetro aumentou em 4,5 vezes a deposição de material particulado ultrafino nos pulmões quando comparado ao repouso.

Embora estes efeitos danosos a saúde pelo aumento da inalação de poluentes durante uma sessão aguda de treinamento aeróbio pareça ser consenso na literatura (CARLISLE; SHARP, 2001; GILES; KOEHLE, 2014a), pouco se sabe sobre os efeitos crônicos desta. Estudos com animais submetidos a prática regular de exercício físico de baixa intensidade expostos a poluição ou até mesmo que sofreram infusão direta de  $MP_{2.5}$  e  $MP_{10}$  tiveram amenizados os efeitos deletérios decorrentes desta exposição ao MP em comparação ao grupo sedentário (DE PAULA VIEIRA et al., 2012; SILVA-RENNO et al., 2018). Estes dados demonstram que as adaptações promovidas pelo exercício de baixa e intensidade e longa duração podem mitigar os efeitos deletérios promovidos pela exposição a poluentes mesmo havendo uma maior inalação deste. Ainda, estes estudos trazem indicativos sobre mudanças na resposta inflamatória ou se esta interação entre exercício e poluição poderia exacerbar os efeitos deletérios da advindos da baixa qualidade do ar. Estes estudos utilizando modelo animal demonstraram que o exercício aeróbio induz

resposta inflamatória benéfica e efeitos protetores frente aos efeitos prejudiciais à poluição do ar (DE PAULA VIEIRA et al., 2012; SILVA-RENNO et al., 2018). No estudo de DE PAULA VIEIRA et al., (2012) os autores encontraram que animais expostos a poluição proveniente da exaustão à diesel apresentavam aumento de citocinas pró-inflamatórias como IL-1 $\beta$ , IL-6 e TNF- $\alpha$ , no entanto, os animais expostos a esses poluentes, mas submetidos ao treinamento aeróbio tiveram sofreados estes aumentos. Achados semelhantes foram observados no estudo de (SILVA-RENNO et al., 2018), neste estudo, além do exercício prevenir o aumento de citocinas pró-inflamatórias induzidas pela exposição a MP<sub>2,5</sub> e MP<sub>10</sub>, os animais apresentaram aumento em IL-10 que possui ação anti-inflamatória. Estes achados corroboram com a hipótese de que mesmo em ambientes poluídos o exercício se mostra como medida profilática por induzir respostas benéficas e protetoras.

Como explicitado nos estudos supracitados, há uma busca por compreender os efeitos fisiológicos relacionados ao exercício físico realizado em ambiente poluído, desta forma, as citocinas musculares emergem como importante ferramenta para compreensão desses processos inflamatórios que possam derivar desta interação (exercício e ambiente poluído). Há algumas décadas a relação existente entre citocinas e adaptações ao exercício vêm sendo fortemente estudada. Ostrowski et al. (1998) demonstrou que o exercício de longa duração poderia por meio do estresse mecânico induzir o lançamento de citocinas produzidas nas células musculares (i.e., IL-6) para circulação induzindo uma resposta inflamatória sistêmica. Posteriormente, em 2012, alguns pesquisadores do mesmo grupo do estudo supracitado sugeriram que o músculo esquelético funcionaria como um órgão endócrino, uma vez que as citocinas e outros peptídeos com expressão nas células musculares poderiam ser lançadas na circulação e assim, ter comunicação com outros órgãos, tais como pulmão, cérebro, tecido adiposo e fígado (PEDERSEN; FEBBRAIO, 2012).

Muitas destas citocinas são dependentes do processo de contração muscular, desta forma, (PEDERSEN; FISCHER, 2007) sugerem a denominação de *myokines* para uma série destas que incluem miostatina, IL-6, IL-7, BDNF, *insulin growth factor* (IGF-1) e irisina. Estas *myokines* induzidas

pelo exercício seriam fatores responsáveis em mediar efeitos protetivos decorrentes do exercício, como melhora do sistema imune e podendo exercer efeito profilático contra o desenvolvimento de doenças crônicas e mortes prematuras.

Estes fatores com expressão aumentada devido ao exercício poderiam contrabalancear os efeitos deletérios decorrentes da exposição crônica a poluição. Uma vez que está exposição pode causar disfunções metabólicas desencadeando aumento nos processos inflamatórios e estresse oxidativo (LODOVICI; BIGAGLI, 2011). WOLF et al., (2016) encontraram associação positiva entre exposição a poluição proveniente do tráfego de veículos e biomarcadores de inflamação, resistência à insulina e adipocinas. Estes achados sugerem que a exposição crônica a poluentes seria responsável por alterações cardiometabólicas, como diabetes ou até responsável por agravar casos de pré-diabetes. Em recente estudo avaliando o perfil metabólico de jovens saudáveis durante diferentes pontos de tempo (i.e., 30, 60 e 90-min) em uma atividade de moderada intensidade de ciclismo foi observado que após 90-min de exercício em ambiente poluído havia alterações em metabólitos relacionados a prejuízo da via glicolítica (CRUZ et al., 2021). De acordo com este estudo, podemos observar indicativos que há uma relação tempo-dependente que parece afetar de maneira transicional o metabolismo devido a poluição durante atividade física.

Em humanos, são escassos os estudos que analisaram a resposta de marcadores inflamatórios frente à exposição à poluição e exercícios de longa duração. GILES et al., (2019) demonstrou que exercício agudo de alta ou baixa intensidade em ambiente com poluentes provenientes da exaustão a diesel não acarretou em aumentos significantes nas moléculas de adesão ou na resposta inflamatória. Houve apenas diminuição imediata de ICAM-1 após 30-min de exercício em baixa intensidade quando comparado ao exercício de alta intensidade e ainda, houve uma diminuição de ICAM-1 após 2h de exercício de alta intensidade em ambiente poluído comparado ao mesmo modelo de exercício em ambiente filtrado. Os autores concluem que estas mudanças foram pequenas e que são necessários mais estudos para compreender a relevância clínica destes achados; No entanto, estes dados parecem indicar

que há uma importante correlação da resposta inflamatória a poluição depende do modelo de exercício utilizado, conseqüentemente, dependente da intensidade. PASQUA et al., (2020a) observou diferente resposta inflamatória de indivíduos avaliada em diferentes tempos ao longo de um exercício de carga constante de moderada intensidade (30, 60 e 90- min) realizados expostos a poluição proveniente do tráfego de veículos na cidade de São Paulo. Os autores encontraram que em até 60-min de exercício quando comparados os ambientes (filtrado vs. poluído) não havia alteração significativa nos níveis de citocinas na circulação (IL-1, IL-6, IL-10, TNF-alpha e *vascular endothelial growth factor*, VEGF), no entanto, após 90-min de exercício em ambiente poluído foi observado aumento significativo nos níveis circulantes de IL-6 e VEGF e concomitante diminuição de IL-10 quando comparados ao ambiente com ar filtrado. Este estudo foi o primeiro a demonstrar que talvez haja uma resposta tempo-dependente para que os eventos moleculares desencadeados pela poluição atmosférica durante a prática de exercício possam ocorrer, talvez se sobrepondo aos efeitos benéficos do exercício.

Este aumento inflamatório induzido pela combinação exercício e baixa qualidade do ar, pode acarretar em respostas inflamatórias sistêmicas (NEMMAR et al., 2002). Por exemplo, a ativação do sistema imune na periferia pode lançar citocinas que chegam ao cérebro por meio de difusão ou transporte ativo podendo causar neuro inflamação (BOS et al., 2014). Esta neuro inflamação pode ser responsável por mudanças estruturais no cérebro e prejuízos cognitivos (BOS et al., 2014; CALDERÓN-GARCIDUEÑAS et al., 2008). Um dos principais biomarcadores relacionados a neuroplasticidade é o BDNF. Este vem sendo apontado como importante regulador da neuroplasticidade e melhora cognitiva induzida pelo exercício, no entanto, quando este exercício físico é realizado em ambiente poluído parece que sua expressão é suprimida (BOS et al., 2014).

Desta forma, apesar de sabermos que o aumento de processos inflamatórios no período pós exercício gera uma resposta benéfica, inclusive, protetiva a doenças crônicas, os mecanismos desta resposta inflamatória em ambientes poluídos necessita ser melhor elucidada. Havendo diferenças na expressão destes fatores inflamatórios após um exercício de longa duração em

condições ambientais diferentes (i.e., ar limpo vs. ar poluído) estes poderiam servir como biomarcadores para auxiliar o monitoramento de atletas que treinam e competem em grandes centros urbanos.

### **3.6 Desempenho Esportivo e Poluição**

Além da relação exercício e saúde, a influência da poluição atmosférica sobre o desempenho esportivo tem chamado atenção da comunidade científica nos últimos anos. Isto ocorre, principalmente, pois é possível que atletas de modalidades de exercícios predominantemente aeróbio possam sofrer demasiadamente com os efeitos deletérios causados pela poluição, uma vez que estes além de apresentarem um aumento na taxa de ventilação realizam atividades de forma prolongada. Como destacado em revisão de (CARLISLE; SHARP, 2001), os principais mecanismos pelos quais os atletas apresentam um risco especial a inalação de poluentes seriam: I) o aumento da VE durante exercício, II) a grande fração de ar inalada oralmente, aumentando a passagem de partículas maiores que chegariam ao trato respiratório sem serem filtrados pela cavidade nasal.

Esta preocupação vem aumentando, sobretudo, ao fato de alguns megaeventos esportivos serem realizados em conurbações com elevados níveis de poluição. Por exemplo, durante a realização dos Jogos Olímpicos de Beijing, na China, houve esforços para diminuir a quantidade de poluentes do ar, tais como o rodízio rigoroso de veículos, fechamento de fábricas emissoras de poluentes e diminuição nas atividades de construção. Estas medidas foram tomadas para reduzir a poluição e seus efeitos no desempenho e na saúde dos atletas (WANG et al., 2009). No entanto, a despeito dessas iniciativas, as concentrações de MP<sub>10</sub> durante os Jogos Olímpicos foram 2,9; 3,5 e 1,9 vezes maior do que em Jogos anteriores em Atlanta, Sydney e Atenas, respectivamente; excedendo as recomendações da OMS (WANG et al., 2009). Na foto abaixo, é possível ver o fenômeno de *smog* ocorrido durante a construção do estádio nacional em Beijing 2008, assim, evidenciando qualitativamente os altos níveis de poluição nesta área dos Jogos:

Figura 3. Construção do Estádio Nacional de Beijing, sede dos Jogos Olímpicos de 2008.



Fonte: U.S Department of Energy.<sup>7</sup>

Apesar destes níveis de poluentes, provas de longa duração como a maratona masculina teve o recorde olímpico superado por Samuel Wanjiru que correu em 2h06'32" os 42km quebrando a marca vigente desde os Jogos de Los Angeles em 1984 que era de 2h09'21". Na maratona feminina, no entanto, não houve quebra de recorde. No entanto, apesar desta importante discussão a literatura científica vem negligenciado se a poluição atmosférica poderia impactar no desempenho e saúde de atletas que competem em áreas com baixos níveis de qualidade do ar. Dentre os poucos estudos, MARR e ELY, (2010) demonstraram por meio de correlações, utilizando dados provenientes das sete principais maratonas americana, que o aumento de  $10\mu\text{g}/\text{m}^3$  nas concentrações de  $\text{MP}_{10}$  estaria associado com a diminuição de 1.4% na *performance* de mulheres finalistas destas principais maratonas.

Apesar disso, ainda são escassos os estudos que analisaram o desempenho esportivo em ambiente com ar poluído. ADIR Y, MERDLER A, BEN HAIM S, FRONT A et al., (1999) mostraram que baixas concentrações de CO misturada ao ambiente durante exercício incremental em esteira causou

---

<sup>7</sup> Disponível em: <https://www.pnnl.gov/science/highlights/highlight.asp?id=1094>. Acessado em: 23/06/2020

aumento de 4%–6% em COHb sanguínea e levou a diminuição de desempenho em homens jovens saudáveis. Sabe-se que o CO é captado via inalação e difundido pela membrana alveolar com maior facilidade que O<sub>2</sub> (COBURN; FORSTER; KANE, 1965). O CO é rapidamente ligado a Hb formando a COHb. Esta ligação ocorre com a mesma facilidade e rapidez que o O<sub>2</sub>, embora a ligação seja 245 vezes mais forte que a de O<sub>2</sub> a Hb (COBURN; FORSTER; KANE, 1965). Assim, O<sub>2</sub> é facilmente dissociado da Hb enquanto que COHb continua a aumentar com a exposição contínua, deixando progressivamente menos hemoglobina disponível para o transporte de oxigênio, resultando em hipoxemia arterial (COBURN; FORSTER; KANE, 1965). Esta deficiência no transporte de oxigênio pode gerar um *déficit* na oferta de O<sub>2</sub> aos músculos exercitados, o que poderia comprometer o desempenho esportivo.

Situações de hipóxia configuram-se como fator limitante ao desempenho esportivo, pois além de aumentar a COHb, também comprometem o *drive* motor central, induzindo a fadiga neuromuscular (ADIR Y, MERDLER A, BEN HAIM S, FRONT A et al., 1999; AMANN et al., 2006; FAN; KAYSER, 2016; MILLET et al., 2012). Essa deficiência de suprimento de oxigênio também poderia estar associada à PSE (JEFFRIES; PATTERSON; WALDRON, 2019). A PSE é governada por muitos fatores, tanto fisiológicos como psicológicos (AZEVEDO et al., 2021). Como sugerido por (MIHEVIC; GLINER; HORVATH, 1981) a PSE poderia aumentar principalmente devido ao desconforto respiratório induzido pela inalação de gases atmosféricos (i.e., O<sub>3</sub>). No entanto, existem poucos estudos avaliando essa relação entre exercício físico e poluição do ar. Em um estudo recente, foi comparado o efeito da exposição à MP<sub>2.5</sub> emitido por motor à diesel durante um teste de 30 min de ciclismo de baixa intensidade (30% de potência no VO<sub>2</sub>pico) e um teste em alta intensidade (60% de potência no VO<sub>2</sub>pico), estes testes realizados no ambiente poluído tiveram aumento significativamente na PSE respiratória e na PSE local em comparação com a condição do ar filtrado (GILES et al., 2019). No entanto, não há dados sobre o PSE em um exercício com intensidade auto selecionada em ambiente poluído.

Ainda em relação a exposição ao MP<sub>2.5</sub>, o único estudo que avaliou o efeito cardiorrespiratório em um teste contrarrelógio (20 km) de ciclismo



demonstrou que a exposição ao MP<sub>2.5</sub> previamente ao teste atenuou a broncodilatação induzida pelo exercício e aumentou a frequência cardíaca. No entanto, isto não prejudicou o desempenho do contrarrelógio (GILES; CARLSTEN; KOEHLE, 2012),

Embora esses estudos ofereçam informações relevantes acerca do impacto da poluição sobre o desempenho esportivo, deve-se ressaltar que até o presente momento não se analisou de forma controlada se a poluição proveniente das fontes encontradas na cidade, principalmente dos automóveis, leva a prejuízo no desempenho *per se* e quais mecanismos fisiológicos estariam relacionados com esta possível diminuição no desenvolvimento da tarefa.

Portanto, uma vez que os achados na literatura científica em relação ao efeito da poluição atmosférica sobre o desempenho ainda são controversos, o presente estudo mostra sua relevância ao ser o primeiro a mimetizar uma prova de ciclismo de longa duração, realizados em ambiente controlado com uma condição atmosférica real da cidade de São Paulo, oriunda do tráfego de veículos automotores. Nossa hipótese inicial era de que o ambiente poluído acarretaria mudanças fisiológicas que prejudicariam o desempenho esportivo desses atletas.

## 4. MÉTODOS

### 4.1 Desenho Experimental

Os participantes compareceram ao laboratório em cinco ocasiões diferentes, com pelo menos 48 horas de intervalo e no mesmo horário do dia ( $\pm 2$  h) para evitar possíveis efeitos da variação circadiana no desempenho de resistência (figura 4). Todos os testes foram realizados usando a própria bicicleta dos participantes acoplada ao CompuTrainer (RacerMate, Inc., Seattle, WA, EUA). A calibração do pneu e a pressão do pneu do rolo foram verificadas antes de cada teste para garantir que não houvesse derrapagem. O pneu foi aquecido 5 minutos antes de cada teste, seguindo as recomendações do fabricante. Durante a primeira sessão, os participantes foram submetidos a medidas antropométricas (i.e., massa corporal e altura) e realizaram um teste incremental máximo para medir o maior valor do consumo de oxigênio com tendência a estabilização ao final do teste progressivo ( $VO_{2m\acute{a}x}$ ), FC e PO de pico. Durante a segunda e terceira visita, os participantes realizaram a familiarização com o 50km CR. O coeficiente de correlação intraclasse (ICC) revelou que houve concordância geral de desempenho (i.e., tempo para conclusão do 50km CR) entre ambos testes preliminares, sendo altamente confiável ( $92,1 \pm 8,2$  e  $92,6 \pm 8,3$  min, ICC = 0,943,  $P < 0,01$ ). A quarta e a quinta sessões (figura 5) (i.e., sessões experimentais) foram randomizadas usando uma ferramenta online (<http://www.jerrydallal.com/random/permute.htm>), está fornece uma ordem contrabalançada e um desenho cruzado. Cada sessão consistiu em 50km CR realizado em ambiente filtrado ou com poluição relacionada ao tráfego de veículos. Todos os testes foram realizados com temperatura ambiente controlada ( $20 - 24^{\circ}C$ ) e 2h após a última refeição. Os participantes completaram um diário alimentar de 48 horas prévias a primeira sessão de teste e replicaram a dieta registrada durante as também 48 horas prévia a cada sessão experimental. Os participantes foram orientados a manter sua rotina de treinamento durante o período do estudo, mas foram instruídos a se abster de qualquer exercício exaustivo ou não habitual, álcool ou cafeína 48 horas antes das sessões experimentais.

Figura 4. Representação do desenho experimental. TPE: teste progressivo até a exaustão voluntária. As sessões foram realizadas, ao menos, com 48 horas de intervalo.

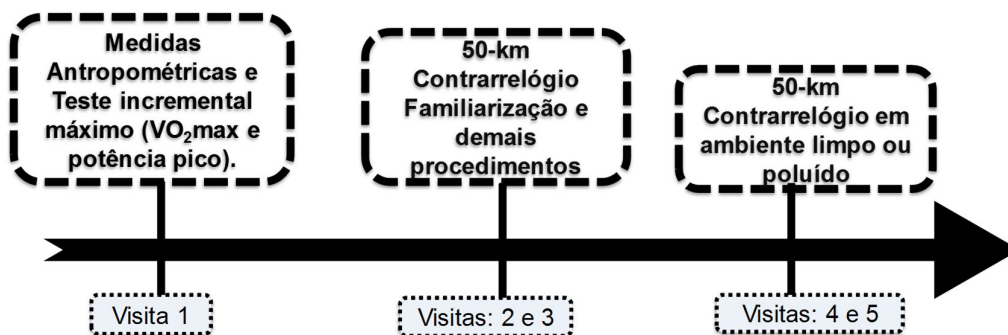
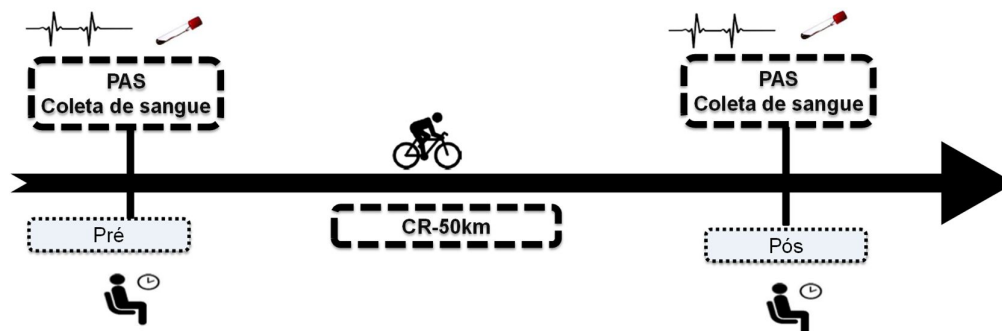


Figura 5. Representação das visitas 4 e 5 onde os indivíduos realizaram de forma contrabalançada o 50km CR no ambiente limpo ou poluído



#### 4.1.1 Amostra

Foram recrutados 19 ciclistas do sexo masculino. Todavia, somente 10 concluíram os cinco dias de visitas experimentais, ao passo que 8 desistiram por razões pessoais (disponibilidade em suas respectivas agendas). Um dos participantes apresentou disfunção autonômica durante uma das sessões experimentais. Ele foi imediatamente encaminhado para o Departamento de Medicina Esportiva do Hospital das Clínicas onde realizou um *tilt test* e foi

diagnosticado com síncope vasovagal. Como critério de inclusão, todos os 10 participantes foram classificados como treinados recreativamente, baseado nos valores do  $VO_{2MAX}$  e  $W_{MAX}$  estabelecidos por PAUW et al. (2013). Todos os participantes foram instruídos a ler e assinar o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo 3). Nenhum dos indivíduos que completaram todas as sessões apresentaram doenças cardiovasculares ou pulmonares. Também não faziam uso de nenhum tipo de fármaco, esteroides anabolizantes ou tabaco. Não apresentaram histórico de lesão recente que comprometesse a participação no estudo. Todos os procedimentos foram aceitos pelo CEP da Escola de Educação Física e Esporte (Anexo 2).

#### **4.2 Medidas Antropométricas**

As medidas antropométricas foram realizadas de acordo com os procedimentos descritos por (LOHMAN, 1981). Os sujeitos foram pesados em balança eletrônica com escala de 0,1 kg. A estatura foi medida com o uso de um estadiômetro, com aproximação de 0,1 cm. Foram medidas nove dobras cutâneas (tricipital, dobra do bíceps, subescapular, axilar média, suprailíaca, torácica, abdominal, coxa e perna) com o uso de um compasso de dobras Harpenden (West Sussex, UK), as quais foram obtidas do lado direito do corpo de forma rotacional. Foi utilizado o valor mediano para a análise dos dados. Quando a diferença entre esses três valores era maior que 10%, uma quarta medida foi realizada. Todas as medidas foram realizadas pelo mesmo pesquisador. A densidade corporal foi determinada pela equação de JACKSON e POLLOCK (1978) e posteriormente o percentual de gordura foi estimado pela equação de BROŽEK et al., (1963).

#### **4.3 Teste Progressivo até a Exaustão**

Os sujeitos pedalarão em um ciclo-simulador (RacerMate, Computrainer, Seattle, Washington, USA) com a carga de 100W durante cinco minutos para o aquecimento. Após esse período foram aplicados incrementos

de 25W a cada três minutos até a exaustão voluntária, mantendo a cadência de pedalada entre 80-90 rotações por minuto (RPM) até o final do teste. O teste foi interrompido quando os participantes não conseguiram manter a cadência da pedalada dentro desse intervalo por três avisos consecutivos feitos pelo pesquisador. Durante o teste foram realizados os registros do volume de oxigênio captado ( $VO_2$ ), volume do dióxido de carbono ( $VCO_2$ ) e volume ventilatório ( $V_E$ ) através de um analisador automático de trocas gasosas (Cortex, Metalyzer 3B, CortexBiophysik, Leipzig, Germany). Antes de cada teste, os sensores de fração de  $O_2$  e  $CO_2$  expirado foram calibrados usando um cilindro com uma concentração conhecida de  $O_2$  (12%) e  $CO_2$  (5%). O volume de ar expirado foi calibrado utilizando uma seringa contendo três litros de ar. A frequência cardíaca máxima ( $FC_{MAX}$ ) foi definida como o maior valor obtido no último estágio do teste. O  $VO_{2MAX}$  foi considerado como a média do consumo de oxigênio nos 30 segundos finais do último estágio completado. A  $W_{MAX}$  foi calculada através da equação 1 (KUIPERS et al., 1985):

$$W_{MAX} = Wc + [(t/180) \times 25] \text{ (Eq.1)}$$

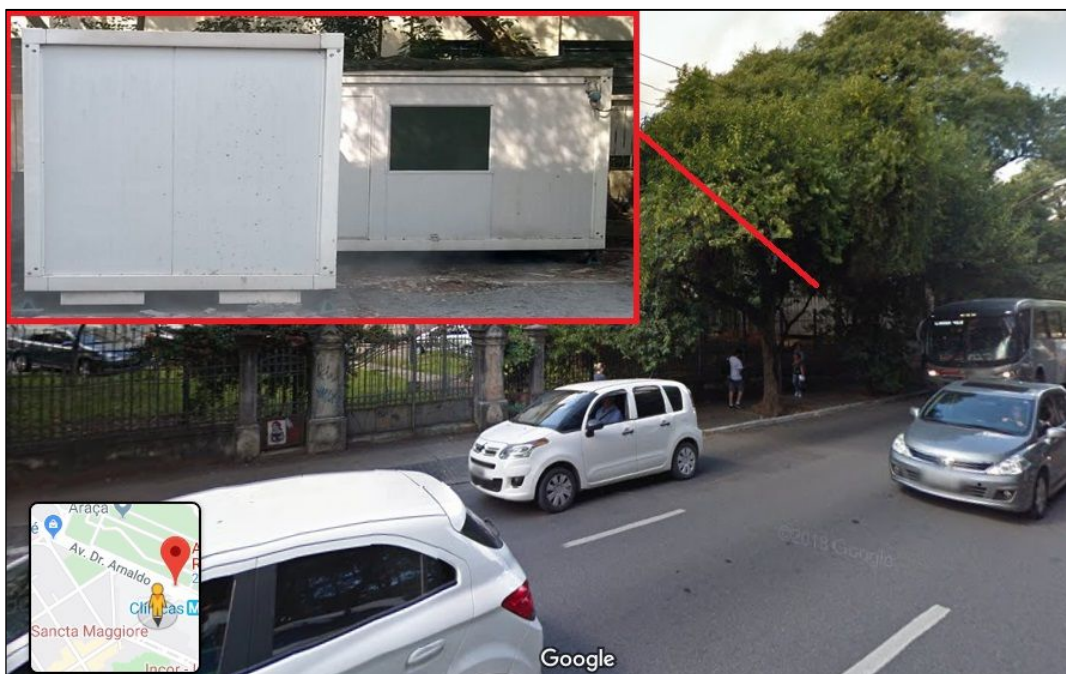
Onde:  $Wc$  é o valor da carga do último estágio completado,  $t$  é o tempo (s) em que os ciclistas permaneceram no estágio incompleto, 180 é a duração (s) de cada estágio e 25 é o incremento de potência entre os estágios.

Os limiares ventilatórios foram determinados por dois pesquisadores experientes e, em caso de divergência, um terceiro pesquisador foi consultado. O primeiro limiar ( $LV_1$ ) foi identificado com base no aumento da  $V_E/VO_2$  e pressão expirada de  $O_2$  ( $P_{et}O_2$ ), sem o aumento concomitante da  $V_E/VCO_2$  e pressão expirada de  $CO_2$  ( $P_{et}CO_2$ ). O segundo limiar ventilatório ( $LV_2$ ) foi identificado com base no aumento desproporcional de  $V_E/CO_2$  e queda de  $P_{et}CO_2$  (FERGUSON et al., 2018).

#### 4.4 Local das Sessões Experimentais

As sessões experimentais foram realizadas na região central da cidade de São Paulo, em um contêiner capaz de filtrar (ou não) o ar atmosférico, simulando tanto um ambiente limpo sem alterações perceptíveis, quanto um ambiente poluído, como a troposfera de São Paulo. Isso permitiu que o estudo fosse conduzido de maneira cega, ou seja, os participantes não receberam informações acerca do ambiente (poluído e limpo) antes do término do estudo. O contêiner está localizado na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, próximo à esquina da rua Teodoro Sampaio com a avenida Doutor Arnaldo, onde é frequente o intenso tráfego de veículos (Figura 6).

Figura 6. Localização do contêiner.



Fonte: Google Maps acessado em 17/12/2019.

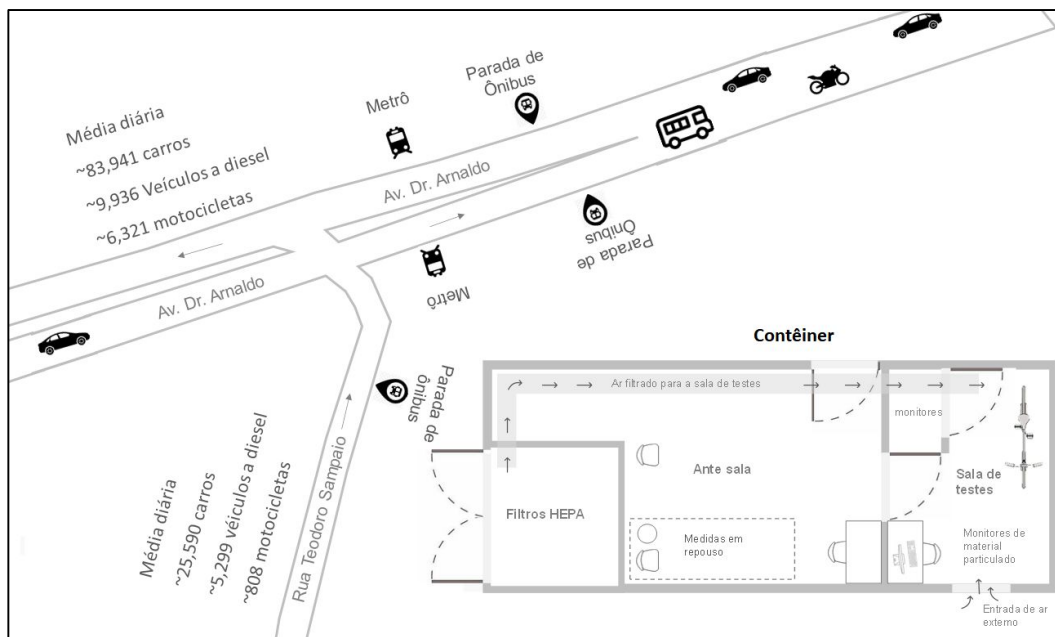
De acordo com o último relatório da Companhia Ambiental do Estado de São Paulo (CETESB 2005), estima-se que aproximadamente 83.941 carros, 9.936 veículos movidos à diesel (ônibus e caminhão de pequeno porte) e 808 motocicletas trafeguem diariamente por essas avenidas. Não existem outras

fontes emissoras de poluentes contíguas ao contêiner, como indústrias ou estabelecimentos que queimam biomassa.

O ambiente poluído na sala de testes do contêiner é realizado com a simples entrada do ar ambiente, ao passo que para o ambiente limpo o ar externo é filtrado por HEPA (do inglês *High Efficiency Particulate Arrestance*), para retenção das partículas em suspensão, e por filtros biológicos, para detenção dos gases. Uma melhor visualização acerca do funcionamento e da localização do contêiner pode ser obtida acessando o endereço eletrônico disponível na internet: [https://www.youtube.com/watch?v=Au7yal\\_SF0Y](https://www.youtube.com/watch?v=Au7yal_SF0Y).

Em todas as sessões experimentais, a concentração dos poluentes atmosféricos foi registrada. A mensuração do MP foi continuamente realizada por dois analisadores *Dust Track Aerosol Monitor* 8530 (TSI Incorporated, Shoreview, MN, USA), com a determinação das concentrações de MP<sub>2,5</sub> em suspensão. A temperatura e a UR do ar foram obtidas durante todas as sessões experimentais, através de um termohigrômetro digital de mesa (Incoterm, Porto Alegre, Brasil). Temperatura (Filtrado =  $20.7 \pm 0.7^{\circ}\text{C}$ ; Poluído =  $20.6 \pm 0.7^{\circ}\text{C}$ ; P = 0.55) e UR (Filtrado =  $70.8 \pm 2.6\%$ ; Poluído =  $71.1 \pm 3.1\%$ ; P = 0.20) não foram significativamente diferentes entre as condições experimentais.

Figura 7. Planta baixa do contêiner e localização do local onde ocorreram as sessões experimentais.



#### 4.6 Teste Experimental

Os atletas realizaram, em diferentes sessões experimentais, o teste 50km CR no mesmo ciclo-simulador utilizado no teste progressivo até a exaustão. Uma sessão foi realizada em condições ambientais com ar poluído. Em outra sessão com ar filtrado. Primeiramente, foi realizado um aquecimento de cinco minutos de duração com intensidade correspondente a 100 W, mantendo a cadência de pedalada em 80-90 rpm. Foram realizados cinco minutos de repouso, seguidos pelo teste 50km CR. Durante os testes foram realizados os mesmos procedimentos adotados nos testes de familiarização.



Figura 8. Ciclista voluntário durante o 50km CR no contêiner.



#### 4.7 Variáveis Cardiorrespiratórias e Percepção Subjetiva de Esforço

Durante os testes experimentais foram realizadas as medidas da FC (a qual também foi utilizada também para estimativa da ventilação em litros por minuto,  $V_E$ ) e de pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) por meio de um cardiofrequencímetro que permaneceu no ciclista até o fim do teste (Polar v800; Kempele, Finland).

A PA foi mensurada em repouso e imediatamente após o teste com a utilização de um aparelho automático de PA de mesa (BPA100-Microlife®). A PSE foi avaliada através da escala de BORG 6-20 a cada 5 km percorridos e logo após o término do teste CR nos diferentes ambientes. A  $V_E$  durante todo o 50km CR foi estimada através da equação 2 (CRUZ et al., 2020). A  $V_E$  foi estimada pela FC a fim de evitar o uso da máscara do analisador de gases, o

qual poderia atuar como uma barreira física aos poluentes, sobretudo para o material particulado. A função adotada para estimar a  $V_E$  é descrita a seguir.

$$V_E = \exp(c + m * FC) \text{ (Eq. 2)}$$

Onde  $V_E$  é a ventilação ( $L \cdot \text{min}^{-1}$ ) estimada, FC é a frequência cardíaca, c é o intercepto da equação (1,162 para homens) e m é a inclinação da equação (0,021 para homens).

Posteriormente, os valores de  $V_E$  foram utilizados para calcular as  $MP_{2,5}$  inalada em cada situação, de acordo com a equação proposta por NYHAN et al., (2014):

$$MP_{2,5} \text{ Inalado } (\mu\text{g}) = VE \text{ TOTAL} \times \text{Concentração de MP } (\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}) / 1000 \text{ (Eq. 3)}$$

Onde  $MP_{2,5}$  Inalado é o total de  $MP_{2,5}$  inalado durante cada situação, concentração de MP é a concentração de MP em cada condição (i.e., filtrado ou poluído) e  $V_E$  é a ventilação total durante o período considerado.

#### **4.8 Parâmetros Sanguíneos Relacionados à Oferta Sistêmica de $O_2$**

Amostras de sangue venoso (~18mL) foram obtidas em repouso e 3 minutos após os testes 50km CR para análise da saturação sistêmica de  $O_2$  e futuras análises moleculares. Essas amostras foram coletadas em tubos contendo EDTA e em seringas específicas para análise de gasometria sanguínea por profissionais capacitados. Após a preparação das amostras sanguíneas, a saturação sistêmica de  $O_2$  (% $SaO_2$ ) foi obtida a partir de um analisador de gases sanguíneo automático (ABL 5 and OSM 3, Radiometer, Copenhagen, Denmark) e o excedente, retirado em tubos contendo EDTA, foi

centrifugado a 1800rpm por 10 minutos a 4°C. Posteriormente, foi separado o plasma, para finalmente ser armazenado a -80°C.

#### **4.9 Análise dos Marcadores Pró- e Anti-Inflamatórios e de Neuroplasticidade**

Foram pipetadas microesferas coloridas revestidas com anticorpos de captura contra as citocinas de interesse em uma placa com 96 poços. A seguir, foram pipetadas as amostras dos pacientes, controles e curva padrão e branco e incubadas em agitador de placas (IKA MTS 2/4 digital). Após lavagens, o anticorpo de detecção foi adicionado à placa, que passou por novo período de incubação. As lavagens foram realizadas em uma lavadora magnética (Bio-plex PRO II Wash Station) e as microesferas permanecem retidas na placa pela ação de um ímã. Foi adicionada, posteriormente, a estreptavidina-ficoeritrina, que emitirá sinal fluorescente quando excitado pelos LEDs do equipamento de leitura, e incubada por um breve período. Após a lavagem para remoção dos reagentes não aderidos, foi adicionada aos poços uma solução tampão para serem analisadas no equipamento leitor de microesferas Magpix Milliplex (Luminex Corp, Austin, TX), onde 2 LEDs, um verde com comprimento de onda de 525nm fará a identificação, e um LED vermelho (635nm) fará a quantificação desses biomarcadores. Uma câmera com dispositivo de carga acoplado (CCD, do inglês *charge-coupled device*) fará a captura dessas imagens e enviará ao software Xponent 4.2 (Luminex Corp, Austin, TX) e posterior análise dos dados será realizada pelo software Milliplex Analyst 5.1 (EMD Millipore).

As concentrações das amostras desconhecidas são estimadas a partir da curva padrão, utilizando com concentração conhecida e fornecida na bula dos kits utilizados. Os níveis das citocinas são expressos em pg/mL (ou ng/mL, consultar bula) de acordo com a curva padrão obtida na mesma placa.

Os limites de detecção das citocinas de interesse do estudo, analisados pela metodologia xMAP da Luminex® foram: IL-6, BDNF, ICAM-1 e D-Dimer. Para os ensaios realizados, a curva foi ajustada para o método cúbico que

mostrou melhores resultados, possibilitando ampliar a detecção de valores tanto abaixo quanto acima da curva padrão.

#### 4..1.2 Análise Estatística

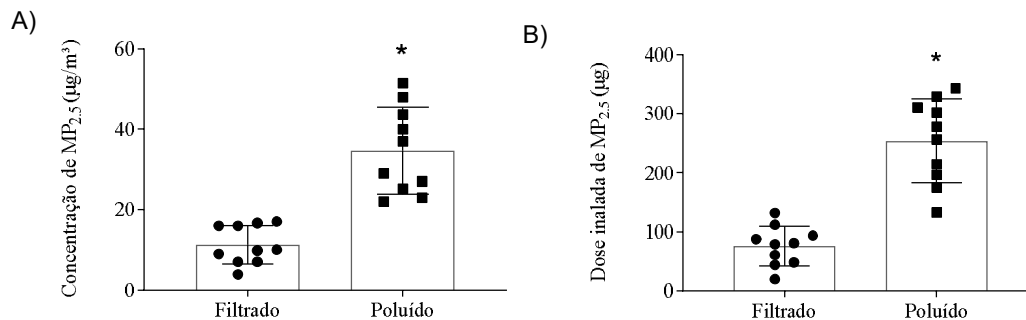
A normalidade dos dados foi confirmada pelo teste de Shapiro-Wilk test e os dados estão reportados como média  $\pm$  DP. As comparações entre os ambientes filtrado e poluído foram realizadas por meio de Teste-t pareado (concentração e inalação de MP<sub>2.5</sub>, níveis de citocinas inflamatórias, tempo para completar 50km CR e PSE). Os níveis de citocinas plasmáticas foram transformados em *fold changes* ( $\cdot \text{pre}^{-1}$ ) afim de mitigar a variabilidade Inter indivíduo e ter uma melhor representação das respostas induzidas pelo exercício nas condições experimentais (Almada et al., 2013, PASQUA et al., 2020). A análise *two-way* ANOVA (momento x condição) com medidas repetidas foi utilizada para avaliar a FC, PSE e gases sanguíneos. Quando necessário, o teste de *post hoc* de Tukey's foi realizado para identificar as diferenças significantes. O nível de significância foi de  $P < 0,05$ . O tamanho do efeito Cohen d (0,20-0,49 pequeno, 0,50-0,79 médio,  $> 0,80$  alto) e ETA-squared -  $\eta^2$  (0,01–0,05 pequeno, 0,06–0,13 médio,  $> 0,14$  alto) de todas análises foram reportados. As análises estatísticas foram realizadas utilizando um software estatístico (Statistica 13, StataSoft Inc., Tulsa, OK, USA).

## 5. RESULTADOS

### 5.1 Concentração e Quantidade de MP<sub>2.5</sub> Inalado

A figura 9 mostra a concentração de MP<sub>2.5</sub> durante condições poluídas e filtradas. Como esperado, a concentração de MP<sub>2.5</sub> no ambiente filtrado foi significativamente maior ( $t_{(9)} = 6,25$ ,  $P < 0,001$ ,  $d = 1,96$ ) comparado a condição poluído (Painel A). Isso resultou em uma maior dose de MP<sub>2.5</sub> inalado durante o 50km CR ( $P < 0,01$ ) em comparação com a condição filtrado (Painel B).

Figura 9. Concentração de MP<sub>2.5</sub> no ambiente (Painel A) e quantidade de MP<sub>2.5</sub> inalado (Painel B) durante 50km CR de ciclismo.



MP<sub>2.5</sub>: Material Particulado diâmetro de 2.5 µm.

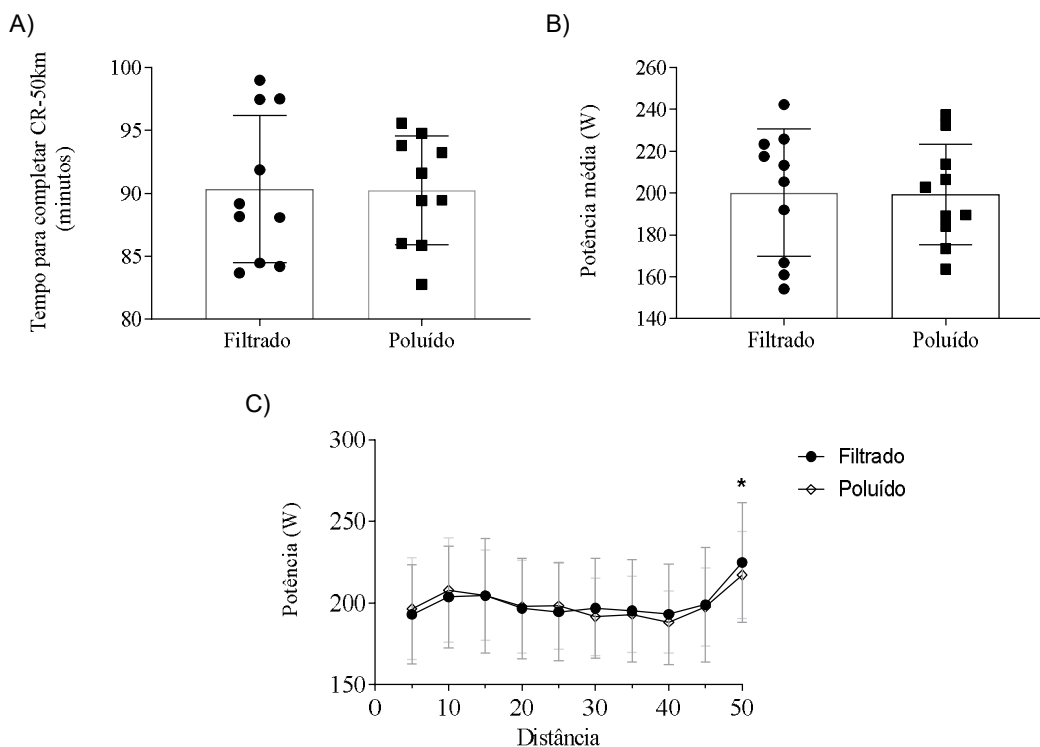
Média ± DP.

\* significativamente maior que filtrado ( $P < 0,001$ ).

## 5.2 Parâmetros Relacionados ao Desempenho

Os parâmetros ao desempenho esportivo durante 50km CR (i.e., tempo para completar 50km CR, potência média e distribuição da potência) estão apresentadas na figura 10. Não houveram diferenças significativas no tempo total para completar 50km CR ( $t_{(9)} = 0,082$ ,  $P = 0,936$ ,  $d = 0,026$ ) na condição Filtrado quando comparado com poluído (Painéis A). Para a distribuição da potência ao longo do 50km CR houve efeito principal significativo para a distância ( $F [9, 81] = 8,655$ ,  $P < 0,0001$ ;  $\eta_p^2 = 0,49$ ), mas não houve efeito de interação ( $F [9,81] = 0,8063$ ;  $P = 0,6116$ ;  $\eta_p^2 = 0,0855$ ) (Painel C). Para ambas as condições experimentais, a potência na volta 50 (10º ponto) foi maior do que nas voltas anteriores.

Figura 10. Parâmetros de desempenho medidos durante o 50km CR de ciclismo sobre a condição de ar filtrado e poluído.



Média  $\pm$  DP.

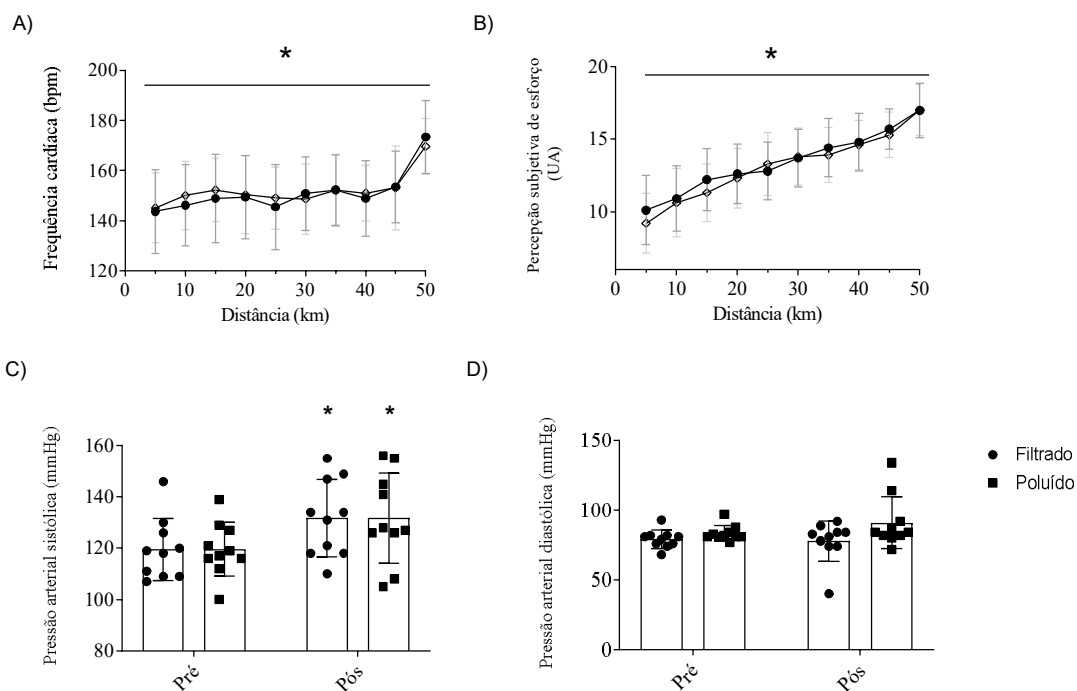
\* Efeito principal de momento para ambas condições experimentais ( $P < 0,05$ ).

### 5.3 Respostas Sistêmicas ao Exercício Predominantemente Aeróbio

As respostas sistêmicas durante 50km CR realizadas nas condições filtrado ou poluída são mostradas na figura 11. Houveram apenas diferenças significativas para efeito de momento para FC ( $F [9,81] = 24,43$ ;  $P < 0,0001$ ;  $\eta_p^2 = 0,73$ , Painel A) e para PSE ( $F [9,81] = 54,38$ ;  $P < 0,0001$ ;  $\eta_p^2 = 0,86$ , Painel B). Houve apenas efeito de momento para PAS ( $F [1, 9] = 6,67$ ,  $P = 0,03$ ,  $\eta_p^2 = 0,42$ ) tendo valores mais altos relatados pós 50km CR em ambas as condições experimentais, sem efeitos principais para a condição ( $F [1, 9] = 0,143$ ,  $P = 0,714$ ;  $\eta_p^2 = 0,015$ ) e interação ( $F [1, 9] = 0,018$ ,  $P = 0,89$ ;  $\eta_p^2 = 0,002$ ) (Painel C). Houve efeito principal para a condição ( $F [1, 9] = 4,92$ ,  $P = 0,0537$ ;  $\eta_p^2 = 0,035$ ) para PAD, com a condição poluído mostrando valores mais altos no basal e pós 50km CR km em comparação com filtrado (Painel D). Não houve diferença

de momento (F [1, 9] = 1,60, P = 0,23;  $\eta_p^2 = 0,15$ ) e efeitos de interação (F [1, 9] = 0,6, P = 0,46;  $\eta_p^2 = 0,06$ ) para PAD.

Figura 11. Respostas sistêmicas ao exercício aeróbico durante 50km CR km de ciclismo



PSE: percepção subjetiva de esforço; FC: frequência cardíaca; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica.

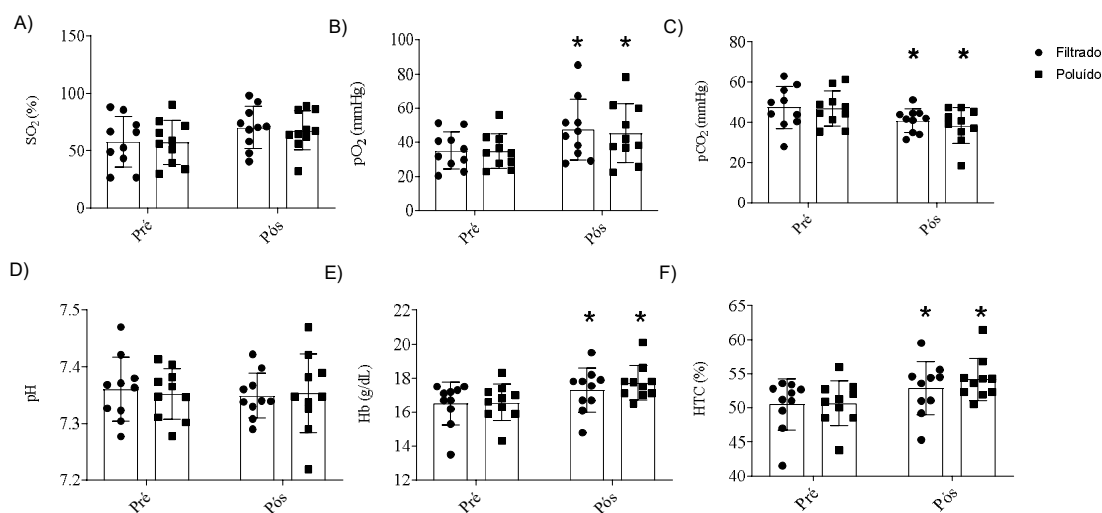
Média  $\pm$  DP.

\* Significativamente diferente do momento pré 50km CR de ciclismo (P < 0,05).

## 5.4 Gases Sanguíneos

A figura 12 mostra os parâmetros da gasometria venosa medidos nos momentos pré e pós 50km CR em ambas condições, filtrado e poluído. Houve efeito de momento principal para  $pO_2$  (F [9, 81] = 5,8, P = 0,04;  $\eta_p^2$  = 0,392),  $pCO_2$  (F [9, 81] = 7,582, P = 0,02;  $\eta_p^2$  = 0,457), Hb (F [9, 81] = 14,48, p < 0,01;  $\eta_p^2$  = 0,616) e HTC (F [9, 81] = 13,87, P < 0,01;  $\eta_p^2$  = 0,60), mas não houve efeito de condição e interação para estas variáveis (P > 0,05). Não houveram efeitos principais para o momento (P > 0,05), condição (P > 0,05) e interação (P > 0,05) para  $SO_2$  e pH.

Figura 12. Parâmetros sanguíneos medidos previamente (pré) e após (pós) 50km CR de ciclismo



$SO_2$ : saturação de oxigênio;  $pO_2$ : pressão parcial de oxigênio;  $pCO_2$ : pressão parcial de dióxido de carbono; pH: potencial hidrogeniônico; Hb: hemoglobina total; HTC: hematócrito.

Média  $\pm$  DP.

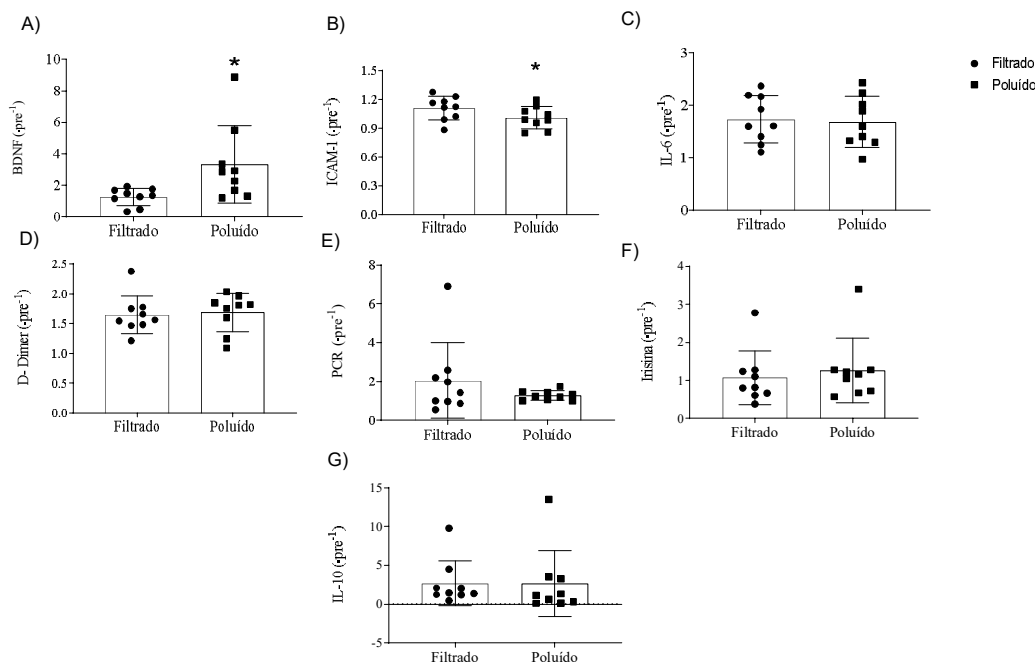
\* Significativamente diferente de pré 50km CR de ciclismo (P < 0,05).



## 5.5 Níveis Circulantes de Marcadores Inflamatórios

Os marcadores inflamatórios são apresentados na figura 13. O aumento induzido pelo exercício nos níveis plasmáticos de BDNF foi maior na condição poluída do que no ambiente filtrado ( $t_{(9)} = 2,32$ ,  $P = 0,048$ ,  $d = 0,40$ ). Além disso, o exercício em ambiente poluído induziu uma diminuição dos níveis plasmáticos de ICAM-1 maior do que no ambiente filtrado ( $t_{(9)} = 3,06$ ,  $P = 0,015$ ,  $d = 1,02$ ). Não houve diferença significativa para IL-6, D-dímero, PCR, Irisina e alterações de IL-10 entre as condições ambientais ( $P > 0,05$ ).

Figura 13. Níveis circulantes de marcadores pró- e anti-inflamatórios.



IL-6: interleucina 6. BDNF: *Brain-derived neurotrophic factor*. ICAM-1: *Intercellular Adhesion Molecule 1*. Dados são média  $\pm$  DP.

\* Diferença significativa comparada a situação filtrado ( $P < 0,05$ ).

## 6. DISCUSSÃO

O presente estudo investigou os efeitos da exposição a poluição relacionada ao tráfego de veículos durante um teste 50km CR em ciclistas treinados residentes da cidade de São Paulo sobre: i) parâmetros relacionados ao desempenho esportivo; ii) níveis circulantes de citocinas inflamatórias e iii) gases sanguíneos, quantidade de Hb, HTC e pH. Nossos principais achados indicam que estes parâmetros não foram alterados em indivíduos treinados durante a prática de exercício em ambiente com baixa qualidade de ar. Estes achados sugerem que a exposição a poluição atmosférica pode não ser um fator limitante ao desempenho de ciclistas que residem e treinam em ambientes poluídos.

### 6.1 Exposição a $MP_{2.5}$ na cidade de São Paulo durante 50km CR

Estudos prévios sobre esta temática têm sido conduzidos em ambientes onde a poluição atmosférica é simulada por meio de um motor a diesel (GILES; CARLSTEN; KOEHLE, 2012, 2018; GILES et al., 2018a). Embora ela tenha uma importante relevância, esta metodologia atinge níveis de poluentes (e.g.,  $300 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  of  $MP_{2.5}$ ) que não condizem com a realidade dos grandes centros urbanos. Assim, se faz necessário entender qual o impacto da poluição atmosférica real durante um exercício de longa duração (ADIR Y, MERDLER A, BEN HAIM S, FRONT A et al., 1999; GILES et al., 2018). A média de  $MP_{2.5}$  observada na condição poluído ( $34,6 \pm 10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) excedeu as recomendações da OMS para 24h ( $25 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) (WHO, 2005). Ainda, este valor superou a concentração média observada nas metrópoles mundiais que é de  $22 \mu\text{g}/\text{m}^3$ . De acordo com TAINIO et al. (2016), a exposição a esta concentração durante 7h de ciclismo em baixa intensidade seria atingido o *tipping point*, neste ponto a continuidade da prática do exercício não acarretaria mais nas adaptações positivas promovidas por ela. Além disso, é preciso considerar que em TAINIO et al. (2016) os cálculos foram realizados utilizando-se uma intensidade de exercício compatível com o deslocamento ativo por meio da bicicleta (i.e.,

atividade física de baixa intensidade), o que contrasta com o tipo de atividade utilizada no presente estudo. Durante uma situação de competição, como no 50km CR, a intensidade de exercício é maior, o que conseqüentemente gera maiores taxas de VE nos ciclistas ( $76 \pm 25$  l / min e  $84 \pm 22$  l / min, nas condições filtrado e poluído, respectivamente). Isto gera altas taxas de inalação de poluentes nestes sujeitos. No ambiente poluído houve uma inalação de MP<sub>2.5</sub> 48% maior durante o 50km CR em ambiente poluído comparado com o ambiente limpo. Nesse sentido, possivelmente em maiores intensidades de exercício os efeitos deletérios a saúde decorrente da inalação de MP<sub>2.5</sub> (e.g., aumento de estresse oxidativo, inflamação e complicações cardiopulmonares) podem ser exacerbados (CRUZ et al., 2020; MILLER et al., 2007; NYHAN; MCNABOLA; MISSTEAR, 2014; ZUURBIER et al., 2009).

## **6.2 Respostas Sistêmicas ao Exercício Predominantemente Aeróbio**

Outro ponto relevante, é que tem-se utilizado indivíduos não treinados, ou seja, não estavam necessariamente adaptados a tarefa dos testes e nem a exposição a poluição durante a prática de atividade física (ADIR Y, MERDLER A, BEN HAIM S, FRONT A et al., 1999; GILES et al., 2018b; PASQUA et al., 2018; WAGNER; BRANDLEY, 2020). É interessante observar que em animais foi observado que é possível mitigar os efeitos negativos da poluição a saúde devido a prática crônica de exercício físico (DE PAULA VIEIRA et al., 2012; SILVA-RENNO et al., 2018). DE PAULA VIEIRA et al. (2012) demonstraram que após 5 semanas de treinamento aeróbio em ambiente poluído, os camundongos tiveram redução de marcadores inflamatórios (TNF- $\alpha$ , IL-6 e KC) tanto no plasma como no pulmão. Isto demonstra que as adaptações promovidas pelo exercício na resposta inflamatória podem se sobrepor aos efeitos negativos da exposição a poluição. FOXCROFT e ADAMS (1986) demonstraram que humanos submetidos a exposição aguda a O<sub>3</sub> durante exercício apresentaram sintomas como coceira na garganta, rouquidão, falta de ar e tosse. No entanto, a severidade destes sintomas foi diminuída após 4 dias consecutivos de exposição a O<sub>3</sub>, sugerindo que a exposição crônica ao O<sub>3</sub>

pode atenuar os sintomas subjetivos desencadeados pela poluição no sistema respiratório.

Além disso, não encontramos nenhuma diferença significativa nos valores de FC e PA quando comparado o exercício em ambas condições experimentais. Isto contrasta com outras pesquisas que tem demonstrado que a exposição, tanto aguda como crônica, a poluição atmosférica pode induzir aumentos na PA devido a disfunção do sistema nervoso autônomo (CHUANG; YAN; CHENG, 2010). Ainda, outros achados demonstraram que esta exposição pode afetar negativamente a função do sistema nervoso simpático (GOLD et al., 2000; LANGRISH et al., 2012; NYHAN; MCNABOLA; MISSTEAR, 2014). Por outro lado, o exercício físico pode estimular adaptações no sistema nervoso autônomo, principalmente para manutenção e melhora do débito cardíaco, reatividade vascular e PA (DAMPNEY, 1994; GRAHAM, 1985). Estas adaptações de origem neuro-humoral asseguram modulação instantânea nestes sistemas (GRAHAM, 1985). BRÄUNER et al., (2008) demonstraram que jovens saudáveis e não fumantes também não apresentaram nenhuma alteração nos biomarcadores relacionados a inflamação durante a exposição a poluição (BRÄUNER et al., 2008). Os autores sugerem que populações mais jovens (i.e., 20 a 40 anos) sem comorbidades como diabetes ou doenças pulmonares, seriam menos suscetíveis aos efeitos negativos da exposição a poluição. Ainda que os resultados do presente estudo tenham sido contrários aos achados prévios na resposta destes fatores sobre a poluição atmosférica durante o exercício, é possível que devido as adaptações promovidas pelo treinamento crônico resulte em uma melhor resposta do sistema autônomo frente as possíveis alterações que seriam desencadeadas pela exposição aguda aos poluentes.

Outro fator limitante do exercício predominantemente aeróbio mensurado foi a PSE. Este fator se faz relevante devido a sua característica integrativa, o que poderia nos levar a uma melhor compreensão da influência de fatores subjetivos que podem ser alterados durante no exercício durante a exposição a poluição atmosférica (NOAKES; GIBSON; LAMBERT, 2005). A PSE tem sido considerada um fator chave para o desempenho em tarefas com ritmo auto selecionado. Isto ocorre devido aos atletas ajustarem a distribuição

de intensidade do exercício de acordo com a PSE, evitando assim fadiga prematura para maximizar seu desempenho (AZEVEDO et al., 2021; NOAKES; GIBSON; LAMBERT, 2005; TUCKER, 2009). Além disso, PSE parece refletir os ajustes promovidos pelo sistema nervosa central, que monitora os sinais aferentes do sistema muscular e cardiorrespiratório para garantir a homeostase durante o exercício (ULMER, 1996). No entanto, poucos estudos com exercício e poluição tem investigado a resposta da PSE (GILES; CARLSTEN; KOEHLE, 2012; MIHEVIC; GLINER; HORVATH, 1981). Estes têm sugerido que o aumento na PSE possa ter ocorrido devido ao aumento do desconforto respiratório induzido pela inalação de poluentes (MIHEVIC; GLINER; HORVATH, 1981). No presente estudo, não havia diferença significativa na PSE quando comparado o ambiente filtrado com o ambiente poluído. FOXCROFT; ADAMS, (1986) demonstraram que a exposição por 4 dias consecutivos a O<sub>3</sub> reduziu a severidade de sintomas subjetivos causado pela inalação deste poluente durante exercício físico (FOXCROFT; ADAMS, 1986). Assim, nossos poderiam ser explicados devido os indivíduos serem residentes da cidade de São Paulo e adaptados a realizar seus treinos e atividades diárias em ambiente poluído.

Também poderia ser limitante para o desempenho em exercício de longa duração as alterações das concentrações dos gases no sangue no ambiente poluído. Sabe-se que o aumento de CO causa uma competição com O<sub>2</sub> pela ligação com Hb, fazendo com que HbO<sub>2</sub> se torne menos disponível para o aporte nos músculos exercitados. Assim, nós utilizamos a análise de gasometria do sangue para avaliar os níveis de pO<sub>2</sub>, pCO<sub>2</sub> e outros parâmetro relacionados como SO<sub>2</sub>, total Hb, HTC e pH após o 50km CR em ambas as condições experimentais (i.e., ambientes poluído e filtrado). No entanto, não foram encontradas diferenças significativas nestes valores quando comparados os dois ambientes. Estes dados sugerem que o exercício em ambas condições ambientais induziu as mesmas respostas metabólicas em indivíduos treinados, uma vez que a oferta de O<sub>2</sub> parece não ter sido prejudicada pela exposição a poluição e não foram observadas diferenças no desempenho durante o 50km CR.

### 6.3 Resposta pró- e anti-inflamatórias ao exercício durante exposição ao MP<sub>2.5</sub> na cidade de São Paulo

Interessantemente, nossos resultados demonstram que os principais marcadores pró- (i.e., IL-6 e CRP) e anti-inflamatórios (i.e., IL-10) não foram afetados pela exposição a poluição durante o exercício em ciclistas treinados. Isto contrasta com achados prévios que observaram aumento do perfil pró-inflamatório (i.e., elevados níveis de IL-6, leucócitos, e neutrofilas) durante exercício aeróbio realizado em ambiente poluído (FRAMPTON et al., 2006; PASQUA et al., 2020b; XU et al., 2013), inclusive quando utilizou-se o mesmo método de exposição a poluição relacionada ao tráfego de veículos que o presente estudo, no entanto, com sujeitos não treinados (PASQUA et al., 2020b). As razões para este conflito entre os resultados não estão claras, no entanto, ressaltamos que o tempo de exposição prévia a poluição que nossos participantes tem em ambiente poluído durante suas rotinas de treino pode ter contribuído em parte para estes achados. Nossos participantes realizam a maioria de seus treinos em uma ciclovia próxima a estações de monitoramento da CETESB onde são ultrapassados anualmente os padrões de qualidade do ar impostas pela OMS (i.e., MP<sub>2.5</sub> > 10 µg/m<sup>3</sup>) (CETESB, 2019). Estudos prévios no qual são evidenciados aumentos da resposta pró-inflamatória durante exercício em ambiente poluído foram realizados com indivíduos não acostumados a treinar em ambientes poluídos (GILES et al., 2018a; PASQUA et al., 2020b; WAGNER; BRANDLEY, 2020). Algumas evidencias tanto em estudos com modelo animal, demonstram que embora a poluição acarrete em efeitos deletérios a saúde, o treinamento aeróbio, até mesmo em baixa qualidade do ar pode mitigar estes efeitos prejudiciais da poluição a longo prazo (DE PAULA VIEIRA et al., 2012; SILVA-RENNO et al., 2018). Por exemplo, foi demonstrado em camundongos que os níveis plasmáticos de TNF-α, IL-6, e *Natural Killer* foram reduzidos após 5 semanas de treinamento aeróbio em ambiente poluído, além disso, havia diminuição do estresse oxidativo nestes animais (DE PAULA VIEIRA et al., 2012). Isto demonstra que cronicamente o exercício é capaz de diminuir o estresse oxidativo induzido pela exposição crônica a poluentes e assim reduzir as respostas pró-inflamatórias. Além destes achados, tem sido demonstrado que o exercício promove efeitos protetivos em

diferentes compartimentos do pulmão que são afetados pela exposição a MP (i.e., parênquima e espaço peri-bronquial), desta forma, induzindo um efeito anti-inflamatório em diferentes partes do tecido. Estes achados sugerem que possivelmente os indivíduos do presente estudo, por serem treinados e engajados com suas rotinas de treino a longo prazo, tenham adaptações que permitam com que estes sejam menos suscetíveis aos efeitos agudos induzidos pela poluição (SILVA-RENNO et al., 2018).

No entanto, apesar da ausência de mudança nestes marcadores pró- e anti-inflamatórios, o exercício em ambiente poluído foi responsável em induzir aumentos nos níveis plasmáticos de BDNF em comparação ao ambiente filtrado. Esta maior magnitude no aumento de BDNF na condição poluído poderia indicar uma resposta positiva, uma vez que este marcador é um importante regulador da neuroplasticidade e de melhora na função cognitiva induzida pelo exercício (BOS et al., 2014; PEDERSEN, 2019). Embora as razões deste aumento observado não estão totalmente elucidadas, este pode ter ocorrido devido a uma combinação de fatores entre o aumento da inalação de MP<sub>2.5</sub> e que pode ter induzido a respostas inflamatórias em tecidos específicos (PEDERSEN, 2019). Tem sido proposto que alguns fatores circulantes derivados do músculo (i.e., *myokines*), poderiam estimular a produção de BDNF no cérebro (PEDERSEN, 2019). Por exemplo, Catepsina B é uma *myokine* induzida pelo exercício que tem sido demonstrada como capaz de atravessar a barreira hematoencefálica e assim, estimular a expressão de BDNF (DE LA ROSA et al., 2019; MOON et al., 2016). Ainda, *in vitro* observou que MP<sub>2.5</sub> pode potencializar a ruptura de lisossomas e assim aumentar o lançamento de catepsina (ZHENG et al., 2018). Por tanto, a combinação destes fatores (i.e., altas taxas de MP<sub>2.5</sub> inalado no exercício em ambiente poluído) poderia resultar na maior expressão observada de BDNF em comparação ao exercício em ambiente filtrado em ciclistas treinados.

O exercício em ambiente poluído também foi responsável por induzir uma menor expressão de ICAM-1. Isto está de acordo com estudo prévio que demonstrou uma redução de ICAM-1 duas horas após um exercício de alta intensidade realizado em uma condição com alta concentração de MP<sub>2.5</sub> (GILES et al., 2019). Corroborando com isto, Frampton et al. (2006) também

demonstrou diminuição de ICAM-1 em monócitos pós exercício com exposição a altas concentrações de particulado ultrafino (FRAMPTON et al., 2006). ICAM-1 é uma molécula de adesão capaz de mediar a adesão e agregação de leucócitos no endotélio pulmonar durante uma inflamação. Além disso, auxilia a melhor função dos macrófagos durante resposta inflamatória (GU et al., 2017; WIESOLEK et al., 2020). A redução nos níveis de moléculas de adesão poderia estar relacionada ao aumento do sequestro e marginalização de leucócitos (FRAMPTON et al., 2006). Além disso, a intensidade do exercício também parece influenciar nos níveis circulantes dessa molécula, uma vez que o tempo de trânsito influencia na captação destas, influenciando nos níveis circulatórios de ICAM-1 (GILES et al., 2019). Em conclusão, devido à falta de evidências sobre a expressão destes marcadores durante o exercício em ambiente poluído, permanece desconhecida a relevância clínica destes achados. Novas pesquisas devem tentar entender a correlação destas variáveis durante o exercício em locais poluídos.

#### 6.4 Limitações

O presente estudo tem algumas limitações que devem ser consideradas. Primeiro, o número reduzido ( $n = 10$ ) e especializado (i.e., ciclistas treinados) dos participantes pode ser um fator limitante para extrapolar nossos dados para a população geral. Além disso, os participantes residiam e treinavam na cidade de São Paulo, onde a média anual das concentrações de  $MP_{2.5}$  são próximas de  $17 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  (CETESB, 2019). Desta forma, seria interessante que estudos futuros analisassem a resposta inflamatória, fisiológica e os parâmetros limitantes do desempenho esportivo em indivíduos que treinam e vivem em diferentes níveis de exposição a poluição atmosférica. Segundo, deve-se notar o grande desvio padrão observado nos níveis de citocinas circulantes. No entanto, os resultados de um estudo de *cohort* apresentou variação similar para as concentrações de IL-6 (RÜCKERL et al., 2007), sugerindo uma inerente variação inter-sujeitos para esses marcadores inflamatórios.



## **7. CONCLUSÃO**

Em conclusão, os resultados do presente estudo demonstram que a poluição relacionada ao tráfego de veículos não prejudica o desempenho esportivo durante a simulação de uma prova predominantemente aeróbia em indivíduos treinados, tão pouco modifica as respostas fisiológicas e nem os principais marcadores inflamatórios. No entanto, induz um maior aumento nos níveis plasmáticos de BDNF, assim como uma diminuição nos níveis plasmáticos de ICAM-1 após o exercício. Essas descobertas sugerem que os impactos adversos frequentemente relacionados à exposição à poluição na saúde e nos resultados de desempenho não ocorrem em indivíduos treinados ao realizar um exercício prolongado em um ambiente poluído que mimetiza uma poluição do ar relacionada ao tráfego no mundo real.

## 8. REFERÊNCIAS

ADIR Y, MERDLER A, BEN HAIM S, FRONT A, H. R. & B. H. et al. Effects of Exposure to Low Concentrations of Carbon Monoxide on Exercise Performance and Myocardial Perfusion in Young Healthy Men. **Occupational Environment Medical**, v. 56, n. 1, p. 535–538, 1999.

AMANN, M. et al. Arterial oxygenation influences central motor output and exercise performance via effects on peripheral locomotor muscle fatigue in humans. **Journal of Physiology**, v. 575, n. 3, p. 937–952, 2006.

AMBIENTE, C.-S. DO MEIO. CETESB - 50 anos de história e estórias. p. 1–207, 2018.

ANDRADE, M. F. et al. Air quality in the megacity of São Paulo : Evolution over the last 30 years and future perspectives Review article ~ o Paulo : Evolution over the last 30 Air quality in the megacity of S a years and future perspectives. **Atmospheric Environment**, v. 159, n. October, p. 66–82, 2017.

AZEVEDO, R. DE A. et al. Distinct pacing profiles result in similar perceptual responses and neuromuscular fatigue development: Why different “roads” finish at the same line? **European Journal of Sport Science**, p. 1–11, 30 maio 2021.

BELL, M. L.; DAVIS, D. L. Reassessment of the Lethal London Fog of 1952 : Novel Indicators of Acute and Chronic Consequences of Acute Exposure to Air Pollution. v. 109, n. February, p. 389–394, 2001.

BOHM, G. M. et al. Biological Effects of Air Pollution in Sao Paulo and Cubatao. v. 216, p. 208–216, 1989.

BOS, I. et al. Subclinical effects of aerobic training in Urban environment. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 45, n. 3, p. 439–447, 2013a.

BOS, I. et al. Subclinical Effects of Aerobic Training in Urban Environment: **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 45, n. 3, p. 439–447, 26 nov. 2013b.

BOS, I. et al. Physical Activity, Air Pollution and the Brain. **Sports Medicine**, v. 44, n. 11, p. 1505–1518, 2014.

BRÄUNER, E. V. et al. Exposure to ambient concentrations of particulate air pollution does not influence vascular function or inflammatory pathways in young healthy individuals. **Particle and Fibre Toxicology**, v. 5, p. 1–9, 2008.

BRAVO, M. A. et al. Air pollution and mortality in São Paulo, Brazil: Effects of multiple pollutants and analysis of susceptible populations. **Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology**, v. 26, n. 2, p. 150–161, 2016.

BRIMBLECOMBE, P.; BRIMBLECOMBE, P. air pollution in industrializing england air pollution in industrializing england. v. 2470, n. 1978, 2012.

BROŽEK, J. et al. Densitometric analysis of body composition: revision of some quantitative assumptions. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 110, n. 1, p. 113–140, 1963.

BRUM, P. C. et al. Exercise training increases baroreceptor gain sensitivity in normal and hypertensive rats. **Hypertension**, v. 36, n. 6, p. 1018–1022, 2000.

BRUNEKREEF, B.; HOLGATE, S. T. Air pollution and health. v. 360, p. 1233–1242, 2002.

CALDERÓN-GARCIDUEÑAS, L. et al. Air pollution, cognitive deficits and brain abnormalities: A pilot study with children and dogs. **Brain and Cognition**, v. 68, n. 2, p. 117–127, 2008.

CARLISLE, A. J.; SHARP, N. C. Exercise and outdoor ambient air pollution. **British Journal of Sport**, v. 35, p. 214–222, 2001.

CETESB. **Relatório- Qualidade do Ar 2018**. [s.l: s.n.].

CETESB. Relatório - Qualidade do Ar 2019. 2019.

CHUANG, K. J.; YAN, Y. H.; CHENG, T. J. Effect of air pollution on blood pressure, blood lipids, and blood sugar: A population-based approach. **Journal of Occupational and Environmental Medicine**, 2010.

COBURN, R. F.; FORSTER, R. E.; KANE, P. B. Considerations of the physiological variables that determine the blood carboxyhemoglobin concentration in man. **The Journal of clinical investigation**, v. 44, n. 11, p.

1899–1910, 1965.

COLE, C. A. et al. Particulate matter exposure and health impacts of urban cyclists: a randomized crossover study. **Environmental Health**, v. 17, n. 1, p. 78, 14 dez. 2018.

CRUZ, R. et al. Estimation of minute ventilation by heart rate for field exercise studies. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 1423, 29 dez. 2020.

CRUZ, R. et al. Traffic-related air pollution and endurance exercise: Characterizing non-targeted serum metabolomics profiling. **Environmental Pollution**, v. 291, n. March, 2021.

DAIGLE, C. C. et al. Ultrafine particle deposition in humans during rest and exercise. **Inhalation Toxicology**, v. 15, n. 6, p. 539–552, 2003.

DANNI-OLIVEIRA, I. M. Poluição do ar como causa de morbidade e mortalidade da população urbana. **RA'E GA - O Espaço Geografico em Analise**, 2008.

DE LA ROSA, A. et al. Long-term exercise training improves memory in middle-aged men and modulates peripheral levels of BDNF and Cathepsin B. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 1–11, 2019.

DE PAULA VIEIRA, R. et al. Anti-inflammatory effects of aerobic exercise in mice exposed to air pollution. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 44, n. 7, p. 1227–1234, 2012.

EPGE, F. G. V; BRASILEIRA, E.; ECONOMIA, D. GLOBALIZATION AND THE INDUSTRIAL REVOLUTION. p. 643–666, 2020.

FAJERSZTAJN, L. et al. Short-term effects of fine particulate matter pollution on daily health events in Latin America: a systematic review and meta-analysis. **International Journal of Public Health**, v. 62, n. 7, p. 729–738, 2017.

FAN, J.-L.; KAYSER, B. Fatigue and Exhaustion in Hypoxia: The Role of Cerebral Oxygenation. **High Altitude Medicine & Biology**, v. 17, n. 2, p. 72–84, 2016.

FARIA, M. DE A. M.; ALMEIDA, J. W. R. DE; ZANETTA, D. M. T. Mortalidade

por câncer na região urbano-industrial da Baixada Santista, SP (Brasil). **Revista de Saúde Pública**, 1999.

FERGUSON, B. S. et al. **Lactate metabolism: historical context, prior misinterpretations, and current understanding**. [s.l.] Springer Berlin Heidelberg, 2018. v. 118

FOSTER, J. B. INTRODUCTION TO JOHN EVELYN'S "FUMIFUGIUM". **Organization & Environment**, v. 12, n. 2, p. 184–186, 8 jun. 1999.

FOXCROFT, W. J.; ADAMS, W. C. Effects of ozone exposure on four consecutive days on work performance and  $\dot{V}O_2(\max)$ . **Journal of Applied Physiology**, v. 61, n. 3, p. 960–966, 1986.

FRAMPTON, M. W. et al. Inhalation of ultrafine particles alters blood leukocyte expression of adhesion molecules in humans. **Environmental Health Perspectives**, v. 114, n. 1, p. 51–58, 2006.

GEORGES, S. et al. An Evaluation of Air Pollution Health Impacts and Costs in Sao Paulo, Brazil. v. 35, n. 5, p. 667–676, 2005.

GILES, L. V. et al. Effects of low-intensity and high-intensity cycling with diesel exhaust exposure on soluble P-selectin, E-selectin, I-CAM-1, VCAM-1 and complete blood count. **BMJ Open Sport and Exercise Medicine**, v. 5, n. 1, p. 1–8, 2019.

GILES, L. V.; CARLSTEN, C.; KOEHLE, M. S. The effect of pre-exercise diesel exhaust exposure on cycling performance and cardio-respiratory variables. **Inhalation Toxicology**, v. 24, n. 12, p. 783–789, out. 2012.

GILES, L. V.; KOEHLE, M. S. The health effects of exercising in air pollution. **Sports Medicine**, v. 44, n. 2, p. 223–249, 2014a.

GILES, L. V et al. The effect of low and high-intensity cycling in diesel exhaust on flow-mediated dilation, circulating NO<sub>x</sub>, endothelin-1 and blood pressure. **PLOS ONE**, v. 13, n. 2, p. e0192419, 21 fev. 2018a.

GILES, L. V et al. The effect of low and high-intensity cycling in diesel exhaust on flow-mediated dilation, circulating NO<sub>x</sub>, endothelin-1 and blood pressure. **PLOS ONE**, v. 13, n. 2, p. e0192419, 21 fev. 2018b.

GILES, L. V; CARLSTEN, C.; KOEHLE, M. S. The pulmonary and autonomic effects of high-intensity and low-intensity exercise in diesel exhaust. **Environmental Health**, v. 17, n. 1, p. 87, dez. 2018.

GILES, L. V; KOEHLE, M. S. The Health Effects of Exercising in Air Pollution. **Sports Medicine**, v. 44, n. 2, p. 223–249, 1 fev. 2014b.

GOLD, D. R. et al. Ambient pollution and heart rate variability. **Circulation**, v. 101, n. 11, p. 1267–1273, 2000.

GORDON MCGRANAHAN AND FRANK MURRAY. **AIR POLLUTION AND HEALTH IN RAPIDLY DEVELOPING COUNTRIES**. [s.l: s.n.].

GRAHAM, F. Circulatory responses to onset of exercise : role of arterial and cardiac baroreflexes. 1985.

GU, W. et al. ICAM-1 regulates macrophage polarization by suppressing MCP-1 expression via miR-124 upregulation. **Oncotarget**, v. 8, n. 67, p. 111882–111901, 2017.

JEFFRIES, O.; PATTERSON, S. D.; WALDRON, M. The effect of severe and moderate hypoxia on exercise at a fixed level of perceived exertion. **European Journal of Applied Physiology**, v. 119, n. 5, p. 1213–1224, 1 maio 2019.

KUIPERS, H. et al. Variability of aerobic performance in the laboratory and its physiologic correlates. **International Journal of Sports Medicine**, v. 6, n. 4, p. 197–201, 1985.

LODOVICI, M.; BIGAGLI, E. **Oxidative stress and air pollution exposure** **Journal of Toxicology**, 2011.

LOHMAN, T. G. Skinfolds and body density and their relation to body fatness: A review. **Human Biology**, v. 53, n. 2, p. 181–225, 1981.

LUNDBÄCK, M. et al. Experimental exposure to diesel exhaust increases arterial stiffness in man. **Particle and Fibre Toxicology**, v. 6, p. 1–6, 2009.

MARIA, Â.; FONTES, M.; NIEMEYER, T. DE. Volta Redonda : história de uma cidade ou de uma usina ? \*. 2006.

MARR, L. C.; ELY, M. R. Effect of air pollution on marathon running

performance. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 42, n. 3, p. 585–591, 2010.

MARTINS, L. A.-C. P.; MARTINS, R. DE A. Infecção e higiene antes da teoria microbiana: a história dos miasmas. **Scientific American História**, p. 68–73, 2006.

MENG, J. et al. Globalization and pollution : tele-connecting local primary PM 2 . 5 emissions to global consumption Subject Areas : 2016.

MIHEVIC, P. M.; GLINER, J. A.; HORVATH, S. M. Perception of effort and respiratory sensitivity during exposure to ozone. **Ergonomics**, v. 24, n. 5, p. 365–374, 1 maio 1981.

MILLER, K. A. et al. Long-term exposure to air pollution and incidence of cardiovascular events in women. **The New England journal of medicine**, v. 356, n. 5, p. 447–458, 2007.

MILLET, G. Y. et al. Severe hypoxia affects exercise performance independently of afferent feedback and peripheral fatigue. **Journal of Applied Physiology**, v. 112, n. 8, p. 1335–1344, 2012.

MOON, H. Y. et al. Running-Induced Systemic Cathepsin B Secretion Is Associated with Memory Function. **Cell Metabolism**, v. 24, n. 2, p. 332–340, 2016.

MUSTAFIĆ, H. et al. Main Air Pollutants and Myocardial Infarction. **JAMA**, v. 307, n. 7, p. 713, 15 fev. 2012.

NEMERY, B.; HOET, P. H. M.; NEMMAR, A. Department of medical history The Meuse Valley fog of 1930 : an air pollution disaster. v. 357, 2001.

NEMMAR, A. et al. Passage of Inhaled Particles Into the Blood Circulation in Humans. **Circulation**, v. 105, n. 4, p. 411–414, 29 jan. 2002.

NOAKES, T. D.; GIBSON, A. S. C.; LAMBERT, E. V. From catastrophe to complexity: a novel model of integrative central neural regulation of effort and fatigue during exercise in humans: summary and conclusions. p. 120–124, 2005.

NOVAES; WASHINGTON. Eco-92: avanços e interrogações. 1992.

NYHAN, M.; MCNABOLA, A.; MISSTEAR, B. Science of the Total Environment Comparison of particulate matter dose and acute heart rate variability response in cyclists , pedestrians , bus and train passengers ☆. **Science of the Total Environment, The**, v. 468–469, p. 821–831, 2014.

PASQUA, L. et al. Exercising in Air Pollution: The Cleanest versus Dirtiest Cities Challenge. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 15, n. 7, p. 1502, 17 jul. 2018.

PASQUA, L. A. et al. Exercising in the urban center: Inflammatory and cardiovascular effects of prolonged exercise under air pollution. **Chemosphere**, p. 126817, 2020a.

PASQUA, L. A. et al. Exercising in the urban center: Inflammatory and cardiovascular effects of prolonged exercise under air pollution. **Chemosphere**, v. 254, 2020b.

PEDERSEN, B. K. Physical activity and muscle–brain crosstalk. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 15, n. 7, p. 383–392, 5 jul. 2019.

PEDERSEN, B. K.; FEBBRAIO, M. A. Muscles, exercise and obesity: Skeletal muscle as a secretory organ. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 8, n. 8, p. 457–465, 2012.

PEDERSEN, B. K.; FISCHER, C. P. Beneficial health effects of exercise - the role of IL-6 as a myokine. **Trends in Pharmacological Sciences**, v. 28, n. 4, p. 152–156, 2007.

PEITER, P.; TOBAR, C. Poluição do ar e condições de vida : uma análise geográfica de riscos à saúde em Volta Redonda , Rio de Janeiro , Brasil Air pollution and living conditions : a geographical analysis of health risk in Volta Redonda , Rio de Janeiro , Brazil. **Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro**, v. 14, n. 3, p. 473–485, 1998.

POPE, C. A. et al. Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution. **JAMA : the journal of the American Medical Association**, v. 287, n. 9, p. 1132–41, 2002.



RIBEIRO, A. G. et al. Incidence and mortality for respiratory cancer and traffic-related air pollution in São Paulo, Brazil. **Environmental research**, v. 170, p. 243–251, 2019.

RÜCKERL, R. et al. Air pollution and inflammation (Interleukin-6, C-reactive protein, fibrinogen) in myocardial infarction survivors. **Environmental Health Perspectives**, v. 115, n. 7, p. 1072–1080, 2007.

SANTANA, H. O posicionamento do Brasil nas negociações internacionais sobre temas de meio ambiente. p. 183–202, 2014.

SILVA-RENNO, A. et al. Exercise Performed Concomitantly with Particulate Matter Exposure Inhibits Lung Injury. **International Journal of Sports Medicine**, v. 39, n. 02, p. 133–140, 21 fev. 2018.

TAINIO, M. et al. Can air pollution negate the health benefits of cycling and walking? **Preventive Medicine**, p. 0–3, 2016.

TARGINO, A. C. et al. Spatial variability of on-bicycle black carbon concentrations in the megacity of São Paulo: A pilot study. **Environmental Pollution**, v. 242, p. 539–543, 2018.

TUCKER, R. The anticipatory regulation of performance: The physiological basis for pacing strategies and the development of a perception-based model for exercise performance. **British Journal of Sports Medicine**, v. 43, n. 6, p. 392–400, 2009.

TYLER, W. G. Brazilian industrialization and industrial policies: A survey. **World Development**, v. 4, n. 10, p. 863–882, 1976.

ULMER, H. V. Concept of an extracellular regulation of muscular metabolic rate during heavy exercise in humans by psychophysiological feedback. **Experientia**, v. 52, n. 5, p. 416–420, 1996.

VLASIN, R. D. United Nations Conference on Human Environment. **Journal of the Community Development Society**, v. 4, n. 1, p. 22–28, 16 mar. 1973.

WAGNER, D. R.; BRANDLEY, D. C. Exercise in Thermal Inversions: PM2.5 Air Pollution Effects on Pulmonary Function and Aerobic Performance. **Wilderness and Environmental Medicine**, v. 31, n. 1, p. 16–22, 2020.

WANG, W. et al. Atmospheric particulate matter pollution during the 2008 Beijing Olympics. **Environmental science & technology**, v. 43, n. 14, p. 5314–20, 2009.

WHO. WHO Air quality guidelines for particulate matter, ozone, nitrogen dioxide and sulfur dioxide. 2005.

WHO, W. H. O. Air Quality Guidelines. **Air Quality Guidelines**, 2006.

WIESOLEK, H. L. et al. Intercellular Adhesion Molecule 1 Functions as an Efferocytosis Receptor in Inflammatory Macrophages. **American Journal of Pathology**, v. 190, n. 4, p. 874–885, 2020.

WOLF, K. et al. Association Between Long-term Exposure to Air Pollution and Biomarkers Related to Insulin Resistance, Subclinical Inflammation, and Adipokines. **Diabetes**, v. 65, n. 11, p. 3314–3326, nov. 2016.

XU, Y. et al. Effects of diesel exposure on lung function and inflammation biomarkers from airway and peripheral blood of healthy volunteers in a chamber study. **Particle and Fibre Toxicology**, v. 10, n. 1, p. 1–9, 2013.

ZHENG, R. et al. NLRP3 inflammasome activation and lung fibrosis caused by airborne fine particulate matter. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 163, n. August, p. 612–619, 2018.