

**Manoel Amador Pereira F<sup>o</sup>**

**INFLUÊNCIA DO DIABETES MELLITUS NOS EFEITOS  
DA POLUIÇÃO ATMOSFÉRICA SOBRE AS DOENÇAS  
CARDIOVASCULARES**

**Dissertação apresentada à  
Universidade Federal de São  
Paulo - Escola Paulista de  
Medicina, para obtenção do  
Título de Mestre em Ciências  
pelo Programa de Pós-  
graduação em Clínica Médica.**

**São Paulo  
2007**

**Manoel Amador Pereira F<sup>o</sup>**

**INFLUÊNCIA DO DIABETES MELLITUS NOS EFEITOS  
DA POLUIÇÃO ATMOSFÉRICA SOBRE AS DOENÇAS  
CARDIOVASCULARES**

**Dissertação apresentada à  
Universidade Federal de São  
Paulo - Escola Paulista de  
Medicina, para obtenção do  
Título de Mestre em Ciências  
pelo Programa de Pós-  
graduação em Clínica Médica,  
sob a orientação do Profa.  
Dra. Sônia Perez Cendon F<sup>a</sup>.**

**São Paulo  
2007**

Pereira Filho, Manoel Amador

**Influência do diabetes mellitus nos efeitos da poluição atmosférica sobre as doenças cardiovasculares.** /Manoel Amador Pereira Filho -- São Paulo, 2007.

viii, 69f.

Tese (Mestrado) - Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-graduação em Clínica Médica.

Título em inglês: Association between diabetes mellitus and air pollution in cardiovascular diseases.

1. Diabetes Mellitus. 2. Poluição do Ar. 3. Doenças Cardiovasculares. 4. Modificadores do Efeito (Epidemiologia). 5. Humanos.

Dedico este trabalho ao meu irmão Luiz Alberto, pelo incentivo e ajuda incansável.

Dedico também aos meus pais, Manoel e Valdete, e às minhas filhas, Veridiana e Beatriz.

## AGRADECIMENTOS

À Professora Dra. Sonia Perez Cendon Filha, pela orientação e apoio inestimáveis para a realização deste trabalho.

Ao Professor Doutor Antônio Carlos Lopes, pela dedicação ao ensino e formação médica de qualidade neste país.

Aos professores e funcionários do Curso de pós-Graduação em Clínica Médica da UNIFESP-EPM, pelos ensinamentos e auxílio constantes.

À Professora Dra. Gleice Margarete de Souza Conceição pela imensa ajuda nas análises e resultados.

Ao Prof. Dr. Alfésio Luís Ferreira Braga pela ajuda dedicada em todas etapas do presente trabalho.

## Sumário

Resumo .....	i
Abstract.....	ii
Lista de Abreviaturas .....	iii
Lista de Tabelas .....	iv
Lista de Gráficos .....	v
1 Introdução .....	1
1.1 Diabetes Mellitus.....	1
1.2 Diabetes e Doenças Cardiovasculares .....	4
1.3 Poluição Atmosférica .....	13
1.3.1 Material Particulado .....	15
1.3.2 Ozônio .....	16
1.3.3 Monóxido de Carbono.....	17
1.3.4 Dióxido de Enxofre.....	17
1.3.5 Dióxido de Nitrogênio.....	17
1.3.5 Poluição Atmosférica, Doenças Cardiovasculares e Diabetes Mellitus .....	18
2 Objetivos.....	23
2.1 Objetivo Geral.....	23
2.2 Objetivos Específicos.....	23
3 Casuística e Métodos .....	24
3.1 Tipo de Estudo .....	24
3.2 Obtenção dos dados de morbidade .....	25
3.3 Obtenção dos dados de poluição atmosférica .....	25
3.4 Montagem e análise do banco de dados .....	26
3.5 Pacotes estatísticos utilizados .....	32
3.6 Questões Éticas.....	33
4 Resultados .....	34
5 Discussão .....	46
6 Conclusão .....	56
7 Referências Bibliográficas.. .....	57
Anexo 1	

## **Lista de Tabelas**

Tabela 1- Padrões de qualidade do ar adotados pelo Brasil, Estados Unidos e pela Organização Mundial de Saúde

Tabela 2 – Análise descritiva das principais variáveis incluídas no estudo

Tabela 3- Coeficiente de correlação de Spearman para os poluentes atmosféricos e variáveis climáticas

Tabela 4- Coeficientes e erros- padrão nos modelos de regressão de Poisson para os atendimentos por doença cardiovascular com e sem diabetes para um aumento interquartil dos poluentes incluídos no estudo

## **Lista de Figuras**

Figura 1- Mecanismos fisiopatológicos que relacionam exposição ao  $PM_{10}$  com morbimortalidade por doenças cardiovasculares.

Figura 2- Comportamento das concentrações diárias dos poluentes atmosféricos, temperatura mínima, umidade relativa média, número de atendimentos diários para doenças cardiovasculares associadas a diabetes e doenças cardiovasculares sem associação com diabetes.

Figura 3- Aumento percentual dos atendimentos em pronto-socorro por doenças cardiovasculares com diabetes e sem diabetes para um aumento interquartil de 1,28 ppm de CO.

Figura 4 – Aumento percentual dos atendimentos em pronto-socorro por doenças cardiovasculares com e sem diabetes para um aumento interquartil de 8,02

microgramas por metro cúbico de SO<sub>2</sub>.

Figura 5- Aumento percentual dos atendimentos em pronto-socorro por doenças cardiovasculares com e sem diabetes para um aumento interquartil de 64,22 de NO<sub>2</sub>.

Figura 6- Aumento percentual dos atendimentos em pronto-socorro por doenças cardiovasculares com e sem diabetes para um aumento interquartil de 28,07 microgramas/metro cúbico de PM<sub>10</sub>.

Figura 7- aumento percentual dos atendimentos em pronto-socorro por doenças cardiovasculares com e sem diabetes para um aumento interquartil de 52,54 microgramas/metro cúbico de O<sub>2</sub>.

Figura 8- Aumento percentual dos atendimentos em pronto-socorro por doenças cardiovasculares com e sem diabetes para um aumento interquartil do índice ( NO<sub>2</sub> e SO<sub>2</sub>).

---

## **Lista de Abreviaturas**

CID 10-Código Internacional de doenças, décima revisão

CONAMA – Conselho Nacional do Meio Ambiente

CO – Monóxido de carbono

CV – Doenças cardiovasculares

CVDiab- Doenças cardiovasculares e Diabetes

DPOC- Doença obstrutiva pulmonar crônica

ENOS- Sintase endotelial do óxido nítrico

HDL- High density lipoprotein

HOMA- homeostase Model Assesment

IAG- Instituto Astronômico e Geofísico da USP

IL6- Interleucina 6

IL8- interleucina 8

IR- insulin resistance

MAP quinase- Mitogen- activated protein

NFkB- Fator nuclear kapa beta de transcrição inflamatória

NN- Intervalo entre dois batimentos cardíacos normais

NO- Óxido nítrico

NO<sub>2</sub>- dióxido de nitrogênio

O<sub>2</sub> – Oxigênio

O<sub>3</sub>- Ozônio

PAI 1- Inibidor do ativador de plasminogênio

PCR- Proteína C reativa

PI3 - quinase- Fosfatidilinositol 3 quinase

PM<sub>2,5</sub>- Material particulado com diâmetro inferior a 2,5 $\mu\text{m}^3$

PM<sub>10</sub>- Material particulado com diâmetro inferior a 10 $\mu\text{m}^3$

ppb- Partes por bilhão

ppm- Partes por milhão

ROS- Espécies reativas de oxigênio

RR- intervalo entre dois batimentos cardíacos, tomando por base as ondas R do eletrocardiograma

SO<sub>2</sub>-Dióxido de enxofre

SPSS- Statistical Package for Social Science

Tmin- Temperatura mínima

TNF alfa- fator de necrose tumoral alfa

TNF beta- fator de necrose tumoral beta

UKPDS- United Kingdom Prospective Diabetes Study

UMI- Umidade relativa média

UNIFESP- Universidade Federal de São Paulo

## **Abstract**

**Pereira Fo, MA. Diabetes And Cardiovascular Effects of Air Pollution in Sao Paulo, Brazil.** São Paulo, 2007. 69 pages. Master Degree Dissertation on Sciences – Universidade Federal de São Paulo.

**Introduction:** type 2 diabetes increases the risk of cardiovascular mortality and its patients, even those without previous myocardial infarction, run the risk of suffering from fatal coronary heart disease similarly to non-diabetic patients surviving to myocardial infarction. Cumulative evidences show particulate matter air pollution as being associated with increases in cardiopulmonary morbidity and mortality. Epidemiologic studies have shown that particulate matter exposures is associated with specific physiologic end points such as reduced heart rate variability, increased blood plasma viscosity and increased inflammation markers. This study was made aiming at estimating the effects changes induced by diabetes mellitus on the association between air pollution and cardiovascular emergency room visits in the City of Sao Paulo.

**Methods:** through time-series approach, and adopting generalized linear Poisson regression models, we assessed the effects of daily variation in PM<sub>10</sub>, CO, NO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>, and O<sub>3</sub> on daily counts of cardiovascular diseases emergency room visits of diabetic and non-diabetic patients, from 2001 to 2004. A semi-parametric smoother (natural spline) was adopted to control long-term trends, linear terms seasonal usage and weather variables. **Results:** the observed increase on inter-quartiles range within the two-day moving average of SO<sub>2</sub> (8.0 µg/m<sup>3</sup>) was associated with 7.0% (95% CI: 4.0 – 11.0) and 20.0% (95% CI: 5.0 – 44.0) increases on cardiovascular diseases emergency room visits for non-diabetic as well as diabetic groups, respectively. **Conclusion:** This study indicates that air pollution produces a remarkable impact on cardiovascular morbidity and that diabetic patients are extremely susceptible to the adverse effects of air pollution on their health conditions.

---

## **Resumo**

Pereira F<sup>o</sup>, MA. **Influência do Diabetes Melittus nos Efeitos da Poluição Atmosférica sobre as Doenças Cardiovasculares.** São Paulo, 2007. Dissertação de mestrado em Ciências – Universidade Federal de São Paulo.

**Introdução:** O diabetes tipo 2 aumenta o risco de mortalidade cardiovascular e os indivíduos diabéticos, mesmo sem ter antecedentes coronarianos, tem um risco para doenças coronarianas fatais similar aos indivíduos não diabéticos que sobreviveram a um infarto do miocárdio. Foram acumuladas evidências de que a poluição atmosférica por material particulado está associada a aumento da morbidade e mortalidade por causas cardiopulmonares. Estudos epidemiológicos observaram a associação entre a exposição ao material particulado e aspectos específicos da doença cardiovascular como a redução da variabilidade da frequência cardíaca, o aumento da viscosidade sanguínea e o aumento dos níveis de marcadores inflamatórios. Este estudo foi realizado com o intuito de avaliar o efeito modificador da poluição atmosférica sobre as doenças cardiovasculares em pacientes com diabetes. **Métodos:** Utilizando um estudo de série temporal, adotamos modelos de regressão linear de Poisson para calcular os efeitos de PM<sub>10</sub>, CO, NO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub> e O<sub>3</sub> sobre os atendimentos de pronto-socorro por doenças cardiovasculares em diabéticos e não diabéticos no período de 2001 a 2004, controlando as sazonalidades de curta e longa duração e as variáveis meteorológicas usando um atenuador semi-paramétrico (*spine*). **Resultados:** Um aumento interquartil na média móvel de dois dias para SO<sub>2</sub>, equivalente a 8.0 µg/m<sup>3</sup>, estava associado a aumentos de atendimentos de pronto-socorro da ordem de 7.0% e 20.0% para não diabéticos e diabéticos respectivamente. **Conclusão:** este estudo demonstrou que a poluição atmosférica tem um importante efeito sobre a morbidade cardiovascular, sobretudo num grupo de risco cardiovascular como os diabéticos, reforçando a necessidade de serem realizados estudos adicionais para confirmar estes achados.

## **1. Introdução**

### **1.1 Diabetes Mellitus**

O diabetes mellitus (DM) não é uma doença única, mas um grupo heterogêneo de desordens metabólicas que apresentam em comum a hiperglicemia, definida como:

- ✓ Glicemia de jejum de 8 horas superior a 126 mg/dl;
- ✓ Glicemia igual ou superior a 200mg/dl após 2 horas da ingestão de 75 gramas de glicose.

A hiperglicemia é a consequência de defeitos na secreção da insulina pelo pâncreas, na ação da insulina ou em ambos. A classificação recomendada pela Sociedade Brasileira de Diabetes<sup>1</sup> inclui quatro classes clínicas:

- ✓ Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) - resultado da destruição das células beta pancreáticas com consequente deficiência de insulina;
- ✓ Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) - é a forma predominante de diabetes em todo o mundo e se caracteriza por defeitos na ação e secreção da insulina;
- ✓ Outros tipos específicos de diabetes mellitus - defeitos genéticos, doenças do pâncreas exócrino, endocrinopatias, drogas, infecções entre outros;

✓ Diabetes Mellitus gestacional.

Sexo, idade e origem étnica são fatores importantes, quando se quer determinar o risco para ocorrência do DM2. As mulheres são mais acometidas do que os homens e os idosos, faixa etária cima de 65 anos, ainda são a maioria, apesar do aumento assustador de casos em jovens e crianças <sup>2</sup>.

Uma epidemia de diabetes mellitus está ocorrendo em todo o mundo atingindo 173 milhões de adultos em 2002, estimando-se que no Brasil existam em torno de oito milhões de indivíduos com diabetes mellitus sendo que a prevalência é de 2,7% para a faixa de 30 a 59 anos e de 17,4% para a faixa etária de 60 a 69 anos<sup>1</sup>. A incidência de DM2 apresenta algumas dificuldades para ser determinada em grandes populações, pois implica em seguimento durante alguns anos, com medições periódicas de glicemia. Em geral os estudos de incidência são restritos ao DM1, pois suas primeiras manifestações tendem a ser muito características.

No Brasil a incidência de DM1 é de 7,6 por 100 mil indivíduos com menos de 15 anos. O número de indivíduos diabéticos vem aumentando devido ao envelhecimento e ao crescimento populacional, à maior urbanização, à crescente prevalência de obesidade e sedentarismo, bem como à maior sobrevida dos pacientes com diabetes. No mundo, o número de mortes atribuídas ao diabetes mellitus está em torno de 800 mil; entretanto é fato bem estabelecido que essa quantidade de óbitos é consideravelmente subestimada. Frequentemente, o diabetes mellitus não é mencionado na declaração de óbito pelo fato de serem suas complicações, particularmente as cardiovasculares e cerebrovasculares, as causas da morte. Uma figura mais realista sugere cerca de quatro milhões de óbitos anuais relacionados à

presença dessa doença com importante contribuição das complicações cardiovasculares<sup>1</sup>.

Evidências obtidas em diversos estudos clínicos e experimentais indicam que a história natural da doença se iniciaria com uma hiperprodução pancreática de insulina para compensar a menor sensibilidade tecidual a esse hormônio em decorrência do estado de resistência à insulina. Persistindo por longo tempo, esse estado levaria à exaustão da capacidade secretória de insulina pela célula beta e, conseqüentemente, à perda da homeostase glicêmica, inicialmente no período pós prandial e, posteriormente, no jejum<sup>3;4</sup>. Na ausência de um defeito na função da célula beta, o indivíduo pode compensar indefinidamente a resistência à insulina com uma hiperinsulinemia apropriada, conforme se pode observar mesmo em populações obesas<sup>5</sup>. Contudo, a perda da função da célula beta terminará levando à hiperglicemia pós prandial e de jejum, o que caracteriza o DM2. Fatores externos (ingestão de alimentos calóricos, ganho de peso e vida sedentária), aumento da necessidade de insulina devido à resistência a insulina pelos tecidos alvo e a toxicidade causada pela hiperglicemia e pelos níveis elevados de ácidos graxos livres contribuem para a deterioração da célula beta. Ácidos graxos livres, resistina e fator de necrose tumoral beta (TNF-beta) têm o potencial de aumentar a resistência à insulina<sup>6</sup>.

## **1.2 Diabetes e Doenças Cardiovasculares**

A doença macrovascular associada ao diabetes mellitus é a principal causa de morte nos indivíduos diabéticos e inclui a cardiopatia isquêmica, a doença arterial periférica e a doença cerebrovascular. Os avanços na compreensão da lesão aterosclerótica, demonstrando o envolvimento dos lipídeos, de fenômenos inflamatórios e metabólicos, elementos desestabilizadores da placa aterosclerótica e a definição de fatores de risco a serem prevenidos e tratados, permitiram o avanço no diagnóstico e tratamento desta doença.

As causas e mecanismos do maior risco cardiovascular observado entre os diabéticos ainda não são claros e podem estar relacionados à deficiência de insulina, à ação defeituosa da insulina, à hiperglicemia e defeitos metabólicos associados, tais como alterações genéticas envolvendo substâncias como adiponectina (proteína com 244 aminoácidos, secretada principalmente pelos adipócitos) que tem ações anti-inflamatórias e antiaterogênicas. Os pacientes com DM2 tem menor nível plasmático de adiponectina favorecendo assim os processos de formação da placa aterosclerótica<sup>6</sup>.

Em estudo realizado por Tropeano e colaboradores<sup>7</sup> demonstrou-se que pacientes hipertensos com diabetes tipo 2 apresentavam maior espessamento da túnica carotídea íntima média do que os hipertensos com glicemia normal. A miocardiopatia diabética é uma doença do miocárdio causada pelo diabetes mellitus e não relacionada às patologias vascular e valvular ou à hipertensão arterial sistêmica. Acredita-se que seja decorrente de alterações metabólicas como a dislipidemia,

hiperinsulinemia e hiperglicemia que causam stress oxidativo, fibrose intersticial, perda celular, alteração iônica intracelular e alteração da homeostase do cálcio<sup>8</sup>.

Assim, pacientes com DM2, tem um risco de mortalidade por doença cardiovascular de duas a quatro vezes maior do que os não diabéticos. É oportuno mencionar que o diabetes mellitus anula a vantagem usualmente observada nas mulheres no que diz respeito ao risco de óbito pela moléstia arterial coronariana, tendo sido observada uma mortalidade de 5 a 8 vezes maior nas mulheres diabéticas do que nas mulheres não diabéticas<sup>9</sup>. A constatação de que há um risco excessivo de doença cardiovascular entre as mulheres diabéticas, levou nos últimos anos a se considerar o DM2 como equivalente de risco cardiovascular indicando que a mulher com DM2 tem um risco para eventos cardiovasculares muito próximos ao de indivíduos com doença cardiovascular pré-existente<sup>10</sup>. Além dos diabéticos, que sabidamente fazem parte do grupo com alto risco para doença cardiovascular, os pacientes com formas mais leves de intolerância à glicose apresentam com freqüência características da síndrome metabólica que aumentam os riscos de doença cardiovascular<sup>11</sup>.

Como já foi mencionado, o risco para infarto agudo do miocárdio é maior nas mulheres diabéticas<sup>12</sup> do que nas não diabéticas. No estudo avaliando enfermeiras norte-americanas, envolvendo mais de 120 mil mulheres com seguimento de 20 anos<sup>13</sup>, o risco de morte por doença arterial coronariana naquelas cujo Diabetes Mellitus ultrapassava 15 anos de duração conhecida foi similar ao observado em mulheres não diabéticas com doença arterial coronariana prévia, sendo que nos pacientes com longa duração do DM e antecedente de doença arterial coronariana a probabilidade de falecerem devido a esta doença era aproximadamente 18 vezes maior

do que naquelas sem nenhuma dessas condições ao entrarem no estudo. Este estudo forneceu a primeira evidência documentada de risco aumentado para eventos cardiovasculares mesmo antes do diagnóstico do DM<sup>9</sup>. É interessante observar que o uso de algumas sulfoniluréias, por exemplo, a glibenclamida, prejudica o pré-condicionamento cardíaco, que é um importante mecanismo de autodefesa do miocárdio que tende a proteger o músculo cardíaco de episódios subseqüentes de isquemia miocárdica<sup>14;15</sup>.

Diabetes Mellitus, em geral presente em associação a outros fatores de risco aterosclerótico, como hipertensão arterial sistêmica e dislipidemia, é também um fator de risco independente para o Acidente Vascular Cerebral (AVC), sobretudo para o tipo isquêmico. Numa comunidade dinamarquesa 20% dos pacientes com AVC agudo eram diabéticos (85% do tipo 2) sendo que a recuperação dos diabéticos foi mais longa e a mortalidade mais elevada : 26% nos diabéticos e 17% nos não diabéticos<sup>16</sup>.

A partir de dados do Laboratório de Pesquisas em Microcirculação do Instituto de Biologia da Universidade do Rio de Janeiro, já ocorrem alterações funcionais na reatividade da microcirculação cutânea em portadores de síndrome metabólica mesmo naqueles em que a tolerância à glicose ainda está preservada<sup>17</sup>. Uma constatação de que o diagnóstico de doença arterial periférica localizada nos mais diversos locais tem importância clínica, vem de trabalhos realizados<sup>18;19</sup> em que ficou evidenciado que os sintomas de disfunção erétil, relacionada com lesão vascular e disfunção endotelial, comuns entre os diabéticos, precedem os eventos anginosos em até três anos e que a gravidade da disfunção erétil era maior naqueles que vieram a apresentar um número maior de coronárias acometidas.

Diagnosticar arteriopatias periféricas possibilita a identificação de pacientes com alto risco de subseqüente Infarto Agudo do Miocárdio ou AVC independente da presença ou não de sintomas de doença arterial periférica<sup>20</sup>. Observando os resultados do estudo de Adler e colaboradores<sup>21</sup>, podemos afirmar que a cada 1% de aumento da hemoglobina glicosilada está associado um aumento de risco de doença arterial periférica de 28% e a cada 10 mm/Hg de elevação na pressão sistólica havia um aumento de 25% no risco de doença arterial periférica.

O conjunto de fatores de riscos metabólicos e fisiológicos que se relacionam com doença cardiovascular tem sido definido como Síndrome Metabólica e incluiria cinco condições<sup>11</sup>:

- ✓ Obesidade visceral;
- ✓ Resistência à insulina;
- ✓ Triglicérides elevados;
- ✓ HDL baixo;
- ✓ Hipertensão arterial sistêmica.

A definição mais empregada é a proposta pelo *National Cholesterol Education Program*<sup>22;23</sup>, em que o diagnóstico de síndrome metabólica é definido quando o paciente apresentar três das cinco características clínicas mencionadas a seguir:

- ✓ Circunferência abdominal > 102 cm para o homem e 88 cm nas mulheres;
- ✓ Triglicérides > ou = 150 mg/dl;
- ✓ HDL < 40 mg/dl, para homens e 50 mg/dl para mulheres;
- ✓ Pressão arterial > ou = 130 / 85 mm Hg;
- ✓ Glicemia de jejum > ou = 110 mg/dl.

Esses parâmetros têm sido constantemente revisados por diversos autores, que propõem a sua diminuição objetivando uma diminuição nos riscos de doenças cardiovasculares<sup>24</sup>. O indivíduo portador de síndrome metabólica pode apresentar três distúrbios metabólicos com conseqüências na função e estrutura miocárdicas: hiperlipidemia, hiperinsulinemia e hiperglicemia. O aumento sérico de lipídeos, insulina e glicose (já mencionado na miocardiopatia diabética) leva a alterações nos fatores de transcrição celular dos miócitos cardíacos que resultam em modificação na expressão gênica, na utilização de substratos pelo miocárdio, no crescimento miocárdico e na função endotelial<sup>25</sup>. Assim, quando o DM2 for diagnosticado o indivíduo poderá já apresentar alterações cardiovasculares importantes.

A resistência à insulina relaciona-se com a disfunção endotelial, entre outras coisas pelo aumento de pró-insulina que aumenta a síntese de inibidor do ativador do plasminogênio (PAI-1), sendo que a duração e gravidade deste estado de resistência são mais importantes para a aterosclerose do que a hiperglicemia<sup>26</sup>. O termo resistência á insulina é empregado para indicar uma resposta biológica subnormal a uma

determinada concentração deste hormônio<sup>27</sup> e tal condição fisiopatológica tem grande repercussão clínica<sup>1</sup>. Esta diminuição da ação insulínica demanda a presença de concentrações maiores de insulina para manter o transporte e metabolismo da glicose nos adipócitos e no músculo esquelético, além de não suprimir, adequadamente a produção hepática de glicose<sup>2</sup>. Assim o termo resistência á insulina implica em efeito inadequado da insulina no metabolismo glicêmico, mas não leva em consideração outros mecanismos de ação, que este hormônio exerce no metabolismo lipídico e protéico, transporte de íons e aminoácidos, ciclo, proliferação e diferenciação celular e na síntese de óxido nítrico.

Dentre os métodos simples usados para avaliar a resistência à insulina o mais utilizado é o índice HOMA-IR (*Homeostasis Model Assessment-insulin Resistance*)<sup>1</sup>. O conceito de resistência insulínica seletiva se deve ao fato de que nas condições de hiperinsulinemia, estão prejudicadas as reações que utilizam a via PI3 quinase, que leva à translocação do Glut 4 e captação de glicose pelo músculo esquelético (efeitos metabólicos da insulina), e produção de óxido nítrico e vasodilatação no endotélio vascular( efeito vaso dilatador e ação antiinflamatória ). Por outro lado está preservada a ação via MAP quinase, que leva ao crescimento e à mitogênese das células endoteliais além de promover a liberação de endotelina<sup>1</sup> que tem ação vasoconstrictora , alterando assim o equilíbrio em favor das ações aterogênicas da insulina<sup>28</sup>.

As ações vasodilatadora e antiinflamatória, promovidas pela insulina em quantidades fisiológicas, são mediadas, pelo menos em parte, pela expressão e ativação da sintase endotelial do óxido nítrico (ENOS), resultando num aumento da

produção e liberação do óxido nítrico e inibição do fator nuclear KB (NF  $\kappa$ B). Essas ações são mediadas pela via PI3 quinase em que o Akt (uma serina quinase), vai promover a fosforilação da ENOS e sua ativação<sup>28</sup>.

Conclui-se que o óxido nítrico representa um marcador importante da saúde vascular, causando vasodilatação por ativar a guanililciclase na musculatura subjacente a célula endotelial, além de proteger o vaso de lesões endógenas que causam aterosclerose. De outro modo, a perda do óxido nítrico derivado do endotélio permite o aumento da atividade do fator nuclear de transcrição inflamatório KB, resultando na expressão de moléculas de adesão dos leucócitos e na produção de citocinas e quimocinas. Dessas ações advém a migração de monóxidos e células musculares lisas para a camada íntima e formação de macrófagos espumosos, caracterizando as alterações morfológicas iniciais da aterosclerose<sup>29</sup>. Observa-se que a disfunção endotelial causada pelo comprometimento independente da vasodilatação mediada pelo óxido nítrico ocorre na resistência à insulina e no diabetes, por diminuição da biodisponibilidade do óxido nítrico. Esta reflete o balanço entre a produção, via sintetase, de óxido nítrico e sua degradação, particularmente por radicais livres derivados do oxigênio<sup>28</sup>.

A relação, destacada em vários estudos clínicos, entre os componentes da síndrome metabólica e os marcadores inflamatórios, incluindo proteína C reativa (que é considerado marcador independente de risco na avaliação de pacientes em risco intermediário para doença cardiovascular), fibrinogênio, interleucina 6 e contagem de glóbulos brancos, revelam um estado de inflamação crônica subclínica<sup>30</sup>. A proteína C reativa acrescenta informação prognóstica ao risco cardiovascular<sup>31</sup>.

Além da proteína C reativa existem evidências de que diversos fatores aterotrombóticos estão aumentados na síndrome metabólica, incluindo níveis de inibidor I do ativador de plasminogênio (PAI1), fibrinogênio sérico, fator de Von Willebrand, fator VII e trombina, bem como aumento da ativação e da agregação plaquetária. Vemos, portanto, que a resistência à insulina e a aterosclerose tem uma base inflamatória comum<sup>32</sup>. Por outro lado, a insulina em concentrações fisiológicas induz a liberação de óxido nítrico, suprime a NF-Kb (fator de transcrição nuclear), diminui a proteína C reativa e moléculas de adesão endoteliais. Estas são ações antiinflamatórias e antiaterogênicas de longo prazo, pois a ação do NF-kB é essencial para a aterogênese por induzir a transcrição de moléculas pró inflamatórias<sup>30</sup>. As informações acima demonstram o cenário vascular, francamente pró-inflamatório, apresentado pelos diabéticos.

A ativação do sistema renina-angiotensina pode inibir as ações metabólicas da insulina via PI 3 quinase e promover os efeitos proliferativos da via MAP quinase. Hiperglicemia e insulina ativam o sistema renina-angiotensina por aumentar a expressão do angiotensinogênio e esta ativação pode inibir as ações vasodilatadora e antiinflamatória da insulina, fazendo prevalecer as aterogênicas. Vários estudos demonstram que a angiotensina II desempenha um papel importante na gênese da hipertensão e da resistência à insulina. Drogas que inibem a ação da angiotensina II levam a redução da pressão arterial e a um aumento da sensibilidade à insulina<sup>33</sup>.

É freqüente aventar-se a hipótese de que DM2 e intolerância a glicose estão associados com déficit de síntese endotelial de óxido nítrico, que é um importante mediador anti trombose e anti arterosclerótico. Alguns estudos têm demonstrado que a

resposta vaso dilatadora esta prejudicada tanto na forma endotélio dependente quanto na forma endotélio independente, talvez pela ação sobre a inervação da musculatura lisa dos vasos<sup>17;34</sup>.

Os resultados do estudo de Henry e colaboradores<sup>29</sup> sugerem que existem diferenças entre os efeitos agudos e crônicos da hiperglicemia e hiperinsulinemia sobre o endotélio e que talvez as células endoteliais se adaptem aos estados crônicos de hiperglicemia.

Kim e colaboradores<sup>28</sup> demonstraram recentemente que o aumento da concentração dos produtos avançados de glicação, leva a alterações em proteínas como colágeno e laminina, diminuição da elasticidade vascular e aumento da filtração de fluídos, alteração nas interações das células endoteliais com os macrófagos, formação de células espumosas, inflamação e aterosclerose.

Os resultados de Henry e colaboradores<sup>29</sup> também demonstram que outros mecanismos fisiopatológicos podem estar envolvidos na diminuição da resposta endotelial como inflamação e stress oxidativo e carbônico. Pacientes diabéticos, devido a neuropatia sensitiva e autonômica, podem apresentar isquemia miocárdica silenciosa que é fator de mau prognóstico, com aumento de três vezes na mortalidade cardíaca, em comparação com aqueles que não a apresentam.

Entre os diabéticos a doença cardiovascular é mais freqüente, pois o estado metabólico vigente favorece a formação de placas ateromatosas instáveis. Estas placas são mais sujeitas à ruptura e aos mecanismos responsáveis pelas síndromes coronarianas agudas<sup>35</sup>. Os pacientes diabéticos com doença cardiovascular têm pior

prognóstico, menor sobrevida de curto prazo, maior risco de recorrência da doença e respostas menos eficientes ao tratamento proposto<sup>36</sup>.

### **1.3 Poluição Atmosférica**

Segundo a CETESB<sup>37</sup>, os poluentes atmosféricos são substâncias presentes no ar que, por sua concentração possam torná-lo impróprio, nocivo ou ofensivo à saúde, inconveniente ao bem estar público, danoso aos materiais, à fauna e à flora ou prejudicial à segurança, ao uso e gozo da propriedade e às atividades normais da comunidade. As duas principais fontes de poluentes nos ambientes urbanos são classificadas em: estacionárias (indústrias e processos de combustão) e as móveis (veículos automotores).

Entender e diminuir os efeitos da poluição do ar sobre a saúde humana é um objetivo perseguido pela ciência há muitos anos. Relacionando episódios ocorridos no passado, em que grandes aumentos das concentrações de poluentes causaram expressivos aumentos de morbimortalidade<sup>38;39;40</sup>, com os efeitos causados por níveis menos extremos de poluição atmosférica, sobretudo por Ozônio, dióxido de Nitrogênio, dióxido de Enxofre, monóxido de Carbono, material particulado, hidrocarbonetos, metais pesados e aldeídos, procura-se a resposta para duas perguntas:

1) Que níveis de exposição ao material poluente são necessários para produzir efeitos na saúde?

2) Que tipos de material poluente causam mais danos à saúde?

Inúmeros cientistas acreditam que não há evidências suficientes de que baixas concentrações de poluição atmosférica causem danos à saúde. Outros discordam, argumentando que a poluição do ar, mesmo em baixas concentrações, causa danos à saúde<sup>41</sup>.

Na tentativa de controlar os efeitos adversos à saúde das diversas populações expostas, ao longo dos anos, vários países foram desenvolvendo padrões de qualidade do ar. Esses padrões de qualidade têm conduzido todos os estudos de poluição, no intuito de identificar se são, de fato, eficazes. Conforme cita Pereira<sup>42</sup>, o Estado de São Paulo regulamentou em 1976 alguns padrões de qualidade do ar, mais tarde transformados na resolução do CONAMA (Conselho Nacional do Meio Ambiente). Através desse decreto, foram estabelecidos dois tipos de padrões de qualidade do ar: padrões primários e secundários de qualidade do ar.

Os padrões primários de qualidade do ar compreendem as concentrações máximas toleráveis dos poluentes, que podem afetar a saúde de uma determinada população.

As concentrações de poluentes atmosféricos abaixo dos quais se prevê o mínimo efeito adverso sobre o bem estar da população, bem como o mínimo dano a fauna e a flora e ao meio ambiente em geral são considerados como padrões secundários de qualidade do ar.

Os parâmetros regulamentados são os seguintes: partículas totais em suspensão, fumaça, partículas inaláveis, dióxido de enxofre, monóxido de carbono, ozônio e dióxido de nitrogênio. A Tabela 1, abaixo, mostra os padrões de qualidade do ar adotados pelo Brasil, Estados Unidos e Organização Mundial de Saúde<sup>37</sup>.

**Tabela 1.** Padrões de qualidade do ar adotados pelo Brasil, Estados Unidos e Organização Mundial de Saúde.

Poluente	Padrão Nacional		Padrão Est. SP		Padrão EUA		Padrão OMS	
	T.A.	P.P.	T.A.	P.P.	T.A.	P.P.	T.A.	P.P.
Partículas inaláveis	24 h (1) MAA	150 50	NE	NE	24 h MAA	150 50	---	---
SO <sub>2</sub>	24 h (1) MAA	365 80	24 h (1) MAA	365 80	24 h MAA	150 50	24 h MAA	100-150 40-90
CO	1 h (1)  8 h (1)	40.000 (35ppm) 10.000 (9ppm)	1 h (1)  8 h (1)	40.000 (35ppm) 10.000 (9ppm)	1 h  8 h	40.000 (35ppm) 10.000 (9ppm)	---	---
O <sub>3</sub>	1 h (1)	160	1 h (1)	160	1 h	235 (0,12 ppm)	1 h	100-200
NO <sub>2</sub>	1 h (1) MAA	320 100	NE	NE	MAA	100	1 h	190-320

Obs.: T.A. = Tempo de Amostragem P.P. = Padrão Primário ( $\mu\text{m}/\text{m}^3$ )  
 (1) Não deve ser excedido mais do que uma vez ao ano  
 MGA = Média geométrica anual MAA = Média aritmética anual  
 NE = Não Estabelecido

### **1.3.1 Material Particulado**

Na segunda metade dos anos 90, principalmente nos Estados Unidos, vários estudos foram realizados demonstrando efeitos à saúde causados por concentrações insuspeitas de material particulado no ambiente. Ainda que controversos, os resultados destes estudos convergiram formando uma massa crítica de evidências que levou à reconsideração de muitos conceitos sobre o efeito de partículas pequenas a moderadas sobre a saúde e que motiva novas pesquisas até os dias de hoje<sup>43</sup>.

O material particulado que polui o ar é uma mistura suspensa de partículas sólidas e líquidas que variam em número, tamanho, forma, área de superfície, composição química, solubilidade e origem. Quanto ao tamanho podemos dividi-las em

três grupos: grandes ou grosseiras, finas (diâmetro menor ou igual a  $10\mu\text{m}$ ) e ultrafinas (diâmetro igual ou menor a  $2.5\mu\text{m}$ ). As partículas finas derivam, principalmente dos processos de combustão de gasolina, diesel, carvão, madeira das florestas (incêndios florestais) e diversos processos industriais. As ultrafinas vêm de fontes de combustão (veículos automotores) e reações fotoquímicas atmosféricas, sendo mais facilmente absorvidas pelos alvéolos pulmonares. Numa grande meta-análise, Steib e colaboradores<sup>44</sup>, utilizando 109 estudos concluíram que há poucas dúvidas quanto ao efeito que a exposição à poluição causa sobre a mortalidade dos indivíduos. Pope III e Dockery<sup>41</sup>, em extenso artigo de revisão, publicado em 2006, sobre os efeitos do material particulado sobre a saúde, relatam que a associação entre mortalidade e exposição ao material particulado tem sido observada não só nos Estados Unidos, mas também na Europa e Oceania.

### **1.3.2. Ozônio**

Formado na troposfera por intermédio de reações fotoquímicas dos hidrocarbonetos e óxidos de nitrogênio, é considerado um poluente secundário. É um poderoso agente oxidante e está associado a queixas de ardência nos olhos, nariz, mucosas, dor para inspirar e em casos graves pode causar edema pulmonar, diminuição da função respiratória e até insuficiência respiratória. Além disso, como os outros óxidos de Nitrogênio, seus precursores, o Ozônio ( $\text{O}_3$ ) está relacionado à diminuição da fagocitose e à produção de superóxidos<sup>45</sup>.

### **1.3.3. Monóxido de Carbono**

As principais fontes externas de monóxido de carbono (CO) são os veículos automotores, mas existem outras fontes como cigarros, fogões a gás, entre outros. O CO apresenta uma maior afinidade pela molécula de hemoglobina do que o oxigênio (O<sub>2</sub>), fazendo com que uma pequena quantidade de CO possa saturar uma grande quantidade de moléculas de hemoglobina, diminuindo a capacidade do sangue para transportar O<sub>2</sub><sup>42</sup>.

### **1.3.4. Dióxido de Enxofre**

O dióxido de enxofre (SO<sub>2</sub>) é o resultado da combustão de elementos fósseis, como carvão e petróleo, e tem como fontes principais os veículos automotores e as usinas termoelétricas. A permanência do SO<sub>2</sub> no ar por longo tempo faz com que ele e seus derivados sejam transportados para regiões distantes, aumentando a área de atuação destes poluentes. Por ser altamente solúvel em água, o SO<sub>2</sub> é rapidamente absorvido pelas vias respiratórias, liberando íons hidrogênio, sulfito de hidrogênio e íons sulfito, todos potencialmente irritantes. O SO<sub>2</sub> afeta a musculatura lisa ou as fibras nervosas aferentes, aumentando o reflexo da broncoconstrição<sup>45</sup>.

### **1.3.5. Dióxido de Nitrogênio**

O óxido de Nitrogênio (NO<sub>x</sub>) é um poluente que é emitido pelos veículos automotores movidos a gasolina, álcool e diesel podendo ser considerado como um indicador da emissão de poluentes de todos os automóveis<sup>46</sup>. O dióxido de nitrogênio

(NO<sub>2</sub>) é um agente oxidante que, quando inalado, consegue atingir as porções mais periféricas dos pulmões devido à sua baixa solubilidade<sup>47</sup>.

#### **1.4. Poluição Atmosférica , Doenças Cardiovasculares e Diabetes Mellitus**

Estudos epidemiológicos<sup>48</sup> reportam associações de poluição ambiental por material particulado e morbidade e mortalidade cardiovascular, tendo sido considerada a hipótese que alterações na função autônoma associada à inflamação sistêmica poderiam desempenhar papel importante. Há evidências de que a exposição ao material particulado estaria associada a alterações da viscosidade sanguínea, diminuição da taxa de variabilidade da frequência cardíaca e alterações de marcadores inflamatórios como proteína C reativa, interleucina-6 e fator de necrose tumoral alfa<sup>49</sup>. Também se sugere que determinados grupos da população, idosos, diabéticos e outros, correm mais riscos quando expostos ao material particulado. Em um estudo prospectivo de coorte, com mulheres pós-menopausa, demonstrou-se que a exposição prolongada a níveis elevados de material particulado aumenta o risco de um evento cardiovascular em pacientes sem antecedentes cardiovasculares<sup>50</sup>.

A importância nas alterações da variabilidade da frequência cardíaca, causada pelo material particulado, não está totalmente compreendida embora cresça o reconhecimento de que alterações nessa variabilidade (decréscimo) são fortes preditores de morte súbita<sup>51;52</sup>.

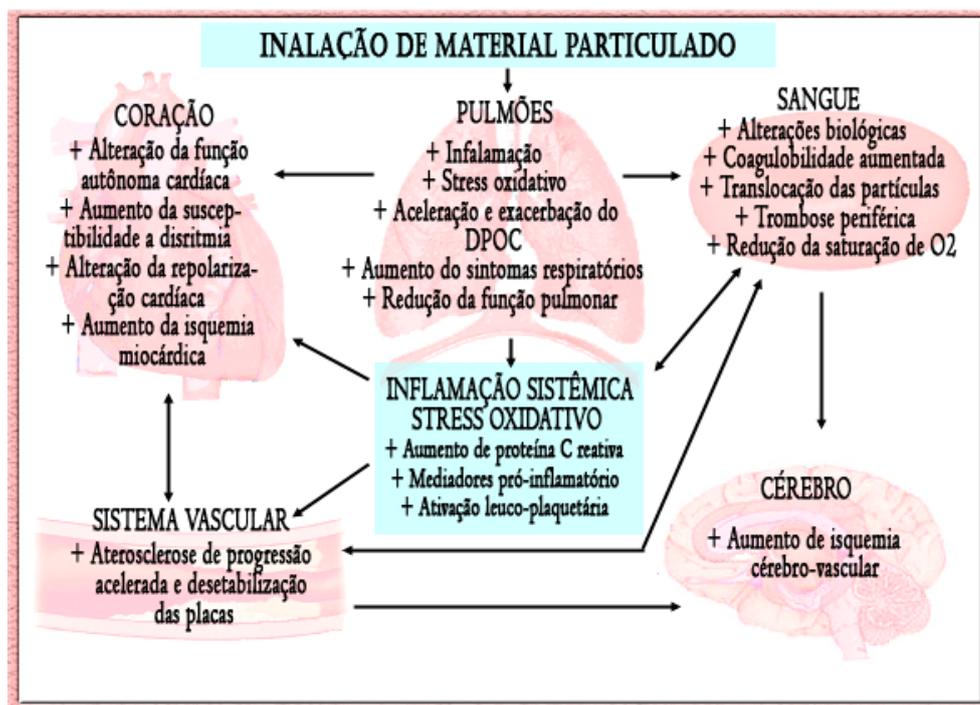
Variabilidade diminuída da frequência cardíaca, indicando prejuízo a função autônoma cardíaca tem sido associada à poluição atmosférica por material particulado fino (PM<sub>2,5</sub>). A associação entre alteração da variabilidade da frequência cardíaca,

---

PM<sub>2,5</sub> foi maior em pessoas com doença isquêmica cardíaca, hipertensão arterial sistêmica e Diabetes Mellitus tipo 2<sup>53</sup>.

Foram observados aumentos rápidos e estatisticamente significativos da pressão arterial diastólica entre indivíduos expostos a ambientes contendo partículas finas e ozônio, sendo que a magnitude da alteração da pressão arterial em um período de 2 horas estava associada ao conteúdo de carbono e partículas finas no ambiente<sup>54</sup>.

Park e colaboradores<sup>55</sup> observaram maior redução da variabilidade da frequência cardíaca entre pacientes com Diabetes Mellitus comparados com não diabéticos (provavelmente por alterações autonômicas), e que em condições de aumento dos índices de partículas finas no ambiente, esta redução da variabilidade cardíaca poderia modificar o índice de admissões hospitalares e de óbitos, como acontece com os pacientes que sofreram episódios coronarianos isquêmicos recentes<sup>54;56</sup>. A figura 1 apresenta os possíveis mecanismos que correlacionam o material particulado com as doenças cardiopulmonares, outras manifestações vasculares e hematológicas. A inflamação e o stress oxidativo iniciados nos pulmões, levam a efeitos sistêmicos mediados pela proteína C – reativa, mediadores pró-inflamatórios e ativação de plaquetas e leucócitos, sendo que no coração ocorrem ações que alteram a função autonômica, a suscetibilidade a arritmias, repolarização cardíaca e a circulação coronariana.



Fonte: Pope III e Dockery et. al (2006)<sup>41</sup>

**Figura 1.** Mecanismos fisiopatológicos entre exposição ao PM<sub>10</sub> e morbimortalidade por doenças cardiopulmonares.

Pacientes com DM2 têm uma menor variabilidade dos intervalos NN (normal – normal ou RR que é uma das maneiras de avaliar a variabilidade da frequência cardíaca) e de potenciais de baixa frequência associados ao aumento de PM<sub>2,5</sub><sup>55</sup>. A inalação do material particulado poderia causar um stress oxidativo diretamente ou via inflamação pulmonar pela liberação de citocinas<sup>57;58</sup>. Além disso, alterações do influxo de cálcio via membrana plasmática e inativação do óxido nítrico também são fatores causadores de stress oxidativo<sup>59</sup>.

O estudo de Park<sup>55</sup> sugere que exposições curtas a PM<sub>2,5</sub> e O<sub>3</sub> são preditivas de alteração da função autonômica cardíaca e que idosos, hipertensos, coronariopatas e diabéticos seriam mais susceptíveis. Estudos como o de Dockery<sup>60</sup>, Rich<sup>61</sup> e

Henneberger<sup>62</sup> sugerem que a poluição atmosférica, em combinação com a instabilidade elétrica cardíaca, pode aumentar o risco de taquiarritmias. Os efeitos biológicos de uma grande e aguda exposição ao material particulado podem ser demonstrados pela descrição de um estudo de caso em que um homem de quarenta e dois anos, diabético há oito anos, não fumante, após ser exposto a altos níveis de partículas aerossolizadas de óleo combustível durante a limpeza de um forno, apresentou sintomas cardiorespiratórios que em duas semanas causaram falência respiratória e necessidade de ventilação mecânica<sup>41</sup>.

Os trabalhos apresentados demonstram a maior sensibilidade dos diabéticos aos fatores que agridem o endotélio e modificam a variabilidade da frequência cardíaca e, portanto o risco maior a que estão sujeitos quando expostos a um desses fatores que venha a sofrer alterações abruptas, como por exemplo, o nível de poluição atmosférica.

Em estudo recente foram acompanhados, durante 7 anos, 2924 indivíduos, obrigatoriamente filhos de pacientes pertencentes à coorte de Framingham (estudo realizado na cidade americana do mesmo nome, durante trinta anos, avaliando doença cardiovascular) sem diagnóstico de diabetes no início do estudo relacionando o nível dos marcadores homeostáticos com o risco de desenvolver diabetes. O trabalho concluiu que nesta amostra comunitária os indivíduos que apresentavam maiores níveis de marcadores plasmáticos de disfunção endotelial também apresentaram aumento do risco de diabetes, independentemente de outros fatores de risco para diabetes<sup>63</sup>.

Nos dias atuais ocorre um aumento do número de intolerantes à glicose e diabéticos enquanto que os níveis de poluição, sobretudo nos países em desenvolvimento tendem a piorar.

Diante das evidências apresentadas, cabe questionar o que acontece quando indivíduos que trazem predisposição genética, que apresentam outros fatores de risco cardiovascular são submetidos aos efeitos, já comprovados, da poluição atmosférica sobre a parede dos vasos e a função autônoma cardíaca.

Será que o diabetes mellitus tem um papel modificador nos efeitos da poluição atmosférica sobre as doenças cardiovasculares?

Esta é a pergunta que incitou este estudo investigando assim a possibilidade do DM exercer um papel modificador na associação entre doenças cardiovasculares e poluição atmosférica.

## **2. Objetivos**

### **2.1. Objetivo Geral**

- ✓ Estimar a modificação do efeito da poluição atmosférica nas doenças cardiovasculares, nos atendimentos de urgência, em portadores de diabetes mellitus.

### **2.2. Objetivos Específicos**

- ✓ Avaliar a associação entre os atendimentos de urgência por doenças cardiovasculares e poluição atmosférica em adultos acima de 18 anos na Cidade de São Paulo;
- ✓ Avaliar a associação entre os atendimentos de urgência por doenças cardiovasculares com diagnóstico de diabetes mellitus associado e poluição atmosférica em adultos acima de 18 anos na Cidade de São Paulo;
- ✓ Avaliar a defasagem entre o aumento das concentrações dos poluentes estudados e o número de atendimentos diários por doenças cardiovasculares
- ✓ Avaliar a defasagem entre o aumento das concentrações dos poluentes estudados e o número de atendimentos diários por doenças cardiovasculares com diagnóstico de diabetes mellitus associado.

---

### **3. Casuística e Métodos**

#### **3.1. Tipo de estudo**

O presente estudo pode ser classificado como um estudo ecológico de séries temporais, que tem como principal característica a utilização de dados secundários e agregados<sup>64</sup>.

Dados secundários são aqueles recolhidos previamente para outros fins ou objetivos por outros pesquisadores ou instituições. Um exemplo ilustrativo é a utilização dos bancos de dados que contém as informações sobre as autorizações de internações hospitalares. Esse instrumento foi idealizado para controlar o movimento e custo das internações pagas pelo Sistema Único de Saúde aos hospitais. No entanto, como existe a informação do diagnóstico de cada paciente internado, esse instrumento pode ser utilizado como fonte de dados para estudos de morbidade, apesar de não ter sido idealizado para esse fim.

Os dados são agregados por tempo ou local. Assim, os estudos em que a exposição a um fator de risco se caracteriza pela exposição média do grupo a que os indivíduos pertencem são chamados de estudos agregados de risco ou ecológicos<sup>65</sup>.

As limitações desse tipo de estudo epidemiológico são superadas pelas suas vantagens, já que permite avaliar a relação entre exposição e efeito em populações utilizando medidas de base agregada. Além disso, os estudos ecológicos de séries temporais avaliam o mesmo grupo populacional ao longo do tempo, minimizando possíveis vieses relacionados à variação e componentes intragrupo. Em um estudo de série temporal o efeito é medido em diversos pontos do tempo antes e depois da suposta causa ter sido introduzida, sendo possível ver se o efeito varia ou não

conforme o esperado. Caso as mudanças ocorridas na suposta causa sejam seguidas por mudanças no suposto efeito, a associação tem uma menor probabilidade de ser espúria<sup>65</sup>. Esse modelo de estudo tem sido largamente utilizado em estudos investigando os efeitos da poluição do ar na saúde de populações urbanas<sup>66</sup>.

### **3.2. Obtenção dos dados de morbidade.**

Foram selecionados todos os pacientes residentes na cidade de São Paulo, acima de 18 anos, que apresentaram diagnóstico primário ou secundário para doenças cardiovasculares e Diabetes Melittus (DM), conforme a Classificação Internacional de Doenças, décima edição (CID-10), que foram admitidos no serviço de pronto-socorro do hospital São Paulo – UNIFESP, no período entre 01 de fevereiro de 2001 até 31 de agosto de 2003. Os dados diários foram coletados no centro de processamento de dados do Hospital São Paulo, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de São Paulo.

### **3.3. Obtenção dos dados de poluição atmosférica**

Os dados relativos às medidas diárias dos principais poluentes (PM<sub>10</sub>, CO, NO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub> e Ozônio), temperatura e umidade relativa do ar, para o período anteriormente definido, foram obtidos através da Companhia de Tecnologia de Saneamento Ambiental, CETESB, empresa pública controlada pela Secretaria do Meio Ambiente do Estado de São Paulo, que possui uma rede de monitoramento responsável pelas informações sobre a qualidade do ar na Região Metropolitana de São Paulo (RMSP). Foram utilizadas somente as estações fixas e automáticas.

Através das 14 estações de monitoramento existentes no município de São Paulo, foram calculadas as médias diárias dos poluentes já citados para toda a

cidade. Para cada estação foram construídas variáveis com as concentrações diárias dos poluentes medidos. Vale ressaltar que nem todas as estações mediram todos os poluentes atmosféricos no período de estudo. Os métodos de coleta e análise dos poluentes atmosféricos realizados pela CETESB estão no relatório anual de qualidade do ar<sup>37</sup>.

Os valores diários para temperatura e umidade relativa do ar foram obtidos no Instituto Astronômico e Geofísico da Universidade de São Paulo - IAG, que possui uma estação localizada no interior do Parque do Estado, na região sudeste de São Paulo. Os valores escolhidos para temperatura, a menor do dia, e umidade relativa do ar média, foram considerados os mais adequados para o estudo, baseados em estudos anteriores realizados pelo Laboratório de Poluição Atmosférica Experimental<sup>67;68</sup>.

#### **3.4. Montagem e análise do banco de dados.**

Conceição e colaboradores<sup>69</sup> definem a variável resposta ou de interesse como um evento de contagem (por exemplo, o número diário de óbitos ou de internações hospitalares). Essa resposta é supostamente influenciada pela concentração de poluentes na atmosfera, temperatura e umidade entre outros, que são as variáveis explicativas.

O número de atendimentos diários em pronto-socorro registrados com o diagnóstico primário e secundário de doenças cardiovasculares e diabetes mellitus foram incluídos no banco de dados (consideradas como variável resposta no presente estudo), padronizadas conforme a Classificação Internacional de Doenças 10ª Revisão (CID-10), criando-se 2 variáveis:

- Doença cardiovascular (CID-10: I10-I25)

- Doença cardiovascular associada a Diabetes Mellitus (CID-10: I10-I25 e E10-E15).

As concentrações diárias dos cinco principais poluentes representativas da cidade foram incluídas no banco de dados, bem como dados de temperatura mínima diária e umidade relativa do ar média.

A partir das concentrações diárias dos cinco poluentes a serem estudados, foram calculadas as concentrações de cada poluente defasadas através da construção de médias-móveis e defasagens simples. Essas estruturas de defasagem permitem avaliar, se o aumento de poluentes ocorridos em períodos anteriores estão associados com o aumento dos eventos de interesse. Assim, uma média móvel de sete dias, representa a exposição acumulada dos sete dias anteriores ao dia de ocorrência do evento medido.

Foi construída também uma medida índice representando os poluentes diários que se mostraram significativamente associados com os desfechos de interesse utilizando a mesma metodologia de Pereira<sup>42</sup>.

Usou-se uma estrutura de defasagem de até sete dias entre as variáveis de exposição e o desfecho de interesse.

Assim, o banco de dados básico foi formado pelas seguintes variáveis:

✓ **Variáveis dependentes ou resposta:**

- ✓ O número diário de pacientes atendidos em pronto-socorro com doenças cardiovasculares;

- ✓ O número diário de pacientes atendidos em pronto-socorro com doenças cardiovasculares associadas ao diabetes mellitus.
- ✓ **Variáveis independentes ou explicativas:**
  - ✓ A concentração diária de  $PM_{10}$  em  $\mu g/m^3$ , constituídos por 916 observações, para a média de todas as estações da cidade;
  - ✓ A concentração diária de  $NO_2$  em  $\mu g/m^3$ , constituídos por 916 observações, para a média de todas as estações da cidade;
  - ✓ A concentração diária de  $SO_2$  em  $\mu g/m^3$ , constituídos por 916 observações, para a média de todas as estações da cidade;
  - ✓ A concentração diária de  $O_3$  em  $\mu g/m^3$ , constituídos por 916 observações, para a média de todas as estações da cidade;
  - ✓ A concentração diária de CO em ppm, constituídos por 916 observações, para a média de todas as estações da cidade;
  - ✓ Medida índice diária representando os poluentes medidos;
  - ✓ A menor temperatura diária em  $^{\circ}C$ , constituídas por 916 observações;
  - ✓ A umidade média diária em %, constituídas por 916 observações;
  - ✓ As médias móveis para cada um dos poluentes medidos com uma defasagem de 2 até 7 dias;
  - ✓ A médias móveis para temperatura e umidade relativa do ar com defasagem de 2 dias;
  - ✓ 916 dias representando os dias transcorridos;
  - ✓ Uma variável para dias da semana;

- ✓ Uma variável registrando o período de greve ocorrida no hospital onde foram coletados os dados.

Ao iniciar-se o estudo foi realizada uma análise descritiva de todas as variáveis de interesse para o estudo. O número diário de atendimentos em pronto-socorro e os valores médios diários para cada poluente, bem como os valores diários de temperatura e umidade relativa foram avaliados por coeficientes de correlação de Pearson. O coeficiente de correlação de Pearson mede o grau da correlação (e a direção dessa correlação - se positiva ou negativa) entre duas variáveis de escala métrica<sup>70</sup>.

Com o banco de dados construído conforme os critérios expostos anteriormente, iniciou-se a análise utilizando, para cada variável dependente, modelos lineares generalizados de regressão de Poisson, controlados para sazonalidade de baixa e alta frequência e clima. Exemplos de variáveis consideradas de alta frequência são os dias corridos do período estudado e meses do ano, enquanto as de baixa frequência são os dias da semana e períodos do dia.

As variáveis resposta nesses modelos foram:

- ✓ o número diário de admissões por causas cardiovasculares com diabetes mellitus associada;
- ✓ o número diário de admissões por causas cardiovasculares sem diabetes mellitus associada.

Segundo Conceição e colaboradores<sup>69</sup>, os modelos lineares generalizados englobam os modelos de regressão linear simples e múltipla, regressão logística, regressão de Poisson e muitos outros, como modelos log-lineares para dados categorizados. Os ingredientes básicos desses modelos são:

1.  $K$  valores independentes  $Y_1, \dots, Y_K$ , de uma variável resposta que segue uma distribuição da família exponencial, com valor esperado  $E(Y_i) = \mu_i$ ;

2.  $K$  vetores  $x_i = (x_{i1} \ x_{i2} \ \dots \ x_{ip})^t$ ,  $i=1, \dots, K$ , contendo os valores das  $p$  variáveis explicativas;

3. uma função monotônica e diferenciável  $g$ , chamada de função de ligação, tal que  $g(\mu_i) = x_i^t \beta$ ,  $i=1, \dots, K$  (I) com  $\beta = (\beta_1 \ \beta_2 \ \dots \ \beta_p)$  representando o vetor de parâmetros a serem estimados.

Se  $g$  é a função identidade, isto é, se  $g(\mu_i) = \mu_i$ , então  $\mu_i = E(Y_i) = x_i^t \beta$ , e o modelo resultante, com algumas suposições adicionais, é o modelo de regressão linear gaussiana citado anteriormente.

Se  $g$  é a função logarítmica e  $Y_i$  tem distribuição de Poisson, o modelo resultante é o modelo de regressão de Poisson, comumente utilizado para avaliar efeitos da poluição, entre outras aplicações.

Cada  $\beta_i$  em (I) determina o “efeito” da variável  $X_i$  em  $g(\mu_i)$ . No modelo de regressão de Poisson, o valor  $e^{\Delta \beta_i}$  equivale ao risco relativo de ocorrência do evento de interesse (por exemplo, atendimento em pronto-socorro ou internação), quando há um aumento  $\Delta$  unidades em  $X_i$ .

O vetor de parâmetros  $\beta$  em (I) pode ser estimado pelo método de máxima verossimilhança, e os cálculos envolvem um procedimento iterativo.

A análise realizada no presente estudo consistiu em explicar a variabilidade na ocorrência dos eventos acima, através de controles para tendência, sazonalidade de longa e curta duração, clima, feriados, definindo um modelo básico, antes de adicionar as concentrações de poluentes. Para controlar a sazonalidade, utilizamos curvas de alisamento<sup>71;72</sup>. Tais curvas são funções utilizadas para representar a forma da relação entre duas variáveis, especialmente quando esta relação não é linear e dificilmente

poderia ser modelada satisfatoriamente através da inclusão de termos quadráticos ou cúbicos.

Ajustaram-se modelos com diferentes parâmetros para as curvas de alisamento e diferentes defasagens e médias móveis para as variáveis meteorológicas, escolhendo o modelo que estava mais bem ajustado. Depois de definido o modelo básico, com o “melhor” conjunto de variáveis, incluímos as concentrações de poluentes considerando medidas do dia corrente, defasagens até sete dias e médias móveis de dois a sete dias. Utilizando os modelos de defasagem, é possível avaliar se a exposição acumulada (médias móveis) ou isolada (defasagem simples) de dias anteriores está associada com o evento de interesse.

A distribuição de Poisson permite uma boa aproximação da distribuição binomial para eventos raros, cuja ocorrência se dê de forma aleatória, com valores inteiros e não negativos, distribuídos em períodos de tempo fixo, como por exemplo, meses e ano <sup>47;73;74</sup>, tendo sido considerada como uma metodologia de análise mais adequada para esse tipo de estudo.

KLEINBAUM e colaboradores<sup>73</sup>, definem matematicamente o modelo de regressão de Poisson pela seguinte fórmula:

$$\ln \lambda_t = \alpha + \sum \beta_i X_{it} \quad (1)$$

onde  $\ln \lambda_t$  é o logaritmo natural da variável dependente,  $X_{it}$  são as variáveis independentes,  $\alpha$  e  $\beta_i$  são os parâmetros a serem estimados.

Foram utilizadas médias móveis, partindo do pressuposto que os eventos que ocorram num determinado dia possam ser resultado das exposições ocorridas no

mesmo dia ou em dias anteriores.

A estimativa do acréscimo de atendimentos em pronto-socorro por doenças cardiovasculares associadas ou não com diabetes mellitus frente às concentrações crescentes dos diversos poluentes atmosféricos, divididas em cinco categorias, foi calculada pela função exponencial do  $\beta$  para cada categoria.

A estimativa para o acréscimo dos desfechos de interesse, bem como do seu intervalo de confiança de 95%, foram calculados usando a seguinte fórmula:

$$\text{Aumento\%} = (e^{(\beta \times \text{Intevalo Interquartil do poluente})} - 1) \times 100 \quad (2)$$

$$\text{IC95\%} = (e^{((\beta \times \text{Intevalo Interquartil}) \pm (1,96 * EP * \text{Intevalo Interquartil}))} - 1) \times 100 \quad (3)$$

O intervalo interquartil utilizado para o cálculo do aumento percentual é definido como a diferença entre a concentração diária de cada poluente observada no limite entre o terceiro e quarto quartil e a concentração diária de cada poluente observada no limite entre o primeiro e segundo quartil. Para esse cálculo é necessário ordenar as medidas diárias a partir dos menores valores até os maiores.

### **3.5. Pacotes estatísticos utilizados**

Para a construção dos bancos de dados e a sua análise foram utilizados os programas *Statistical Package for Social Science* (SPSS) para o sistema operacional *Windows*, versão 14.0 e S-Plus.

### **3.6. Questões Éticas**

O presente estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital São Paulo da Universidade Federal de São Paulo em 20 de maio de 2005 (Anexo1).

## **4. Resultados**

A tabela 1 abaixo apresenta uma análise descritiva das principais variáveis incluídas nos modelos de regressão. Pode-se observar que não houve nenhum dia sem o registro de observações, tanto para as concentrações dos poluentes e dados de temperatura e umidade, quanto para as variáveis de morbidade.

As concentrações médias de poluentes atmosféricos estiveram abaixo dos padrões de qualidade do ar (médias anuais), excetuando-se o PM10 que esteve no seu limite.

Em relação aos dados de morbidade a média de atendimentos diários para doenças cardiovasculares foi de 17, enquanto para doenças cardiovasculares associadas ao diabetes foi de apenas 0,6 por dia.

**Tabela 1.** Análise descritiva das principais variáveis incluídas no estudo.

	<b>O<sub>3</sub></b>	<b>NO<sub>2</sub></b>	<b>CO</b>	<b>PM<sub>10</sub></b>	<b>SO<sub>2</sub></b>	<b>TMIN</b>	<b>HMED</b>	<b>CVDIAB</b>	<b>CV</b>	
<b>Observações válidas</b>	916	916	916	916	916	916	916	916	916	
<b>Média</b>	94,4	114,8	2,7	50,0	13,8	15,6	79,1	0,6	16,8	
<b>Erro padrão</b>	1,4	1,6	0,0	0,7	0,2	0,1	0,3	0,0	0,3	
<b>Mínimo</b>	14,5	30,9	0,7	14,0	2,1	3,7	46,6	0,0	0,0	
<b>Máximo</b>	282,0	323,7	12,1	169,0	42,9	21,8	96,6	5,0	45,0	
<b>Percentil</b>										
	<b>25</b>	63,8	78,9	1,9	33,6	9,2	13,23	74,5	0,00	8,0
	<b>50</b>	87,7	107,6	2,4	45,9	12,8	15,9	79,8	0,00	17,0
	<b>75</b>	117,1	143,2	3,1	61,8	17,2	18,3	84,8	1,00	24,0

O<sub>3</sub> – Ozônio NO<sub>2</sub>- Dióxido de Nitrogênio CO – Monóxido de Carbono PM<sub>10</sub> – Material Particulado < 10µg/m<sup>3</sup>  
 TMIN – Temperatura mínima HMED – Umidade relativa média CVDIAB - Doença cardiovascular com Diabetes  
 CV- Doença cardiovascular.

A tabela 2 apresenta a correlação dos poluentes entre si com as medidas de temperatura mínima e umidade relativa do ar. Pode-se observar que entre os poluentes há uma correlação positiva e significativa, mostrando uma coerência entre as medidas, que pode inferir uma boa qualidade nos dados coletados.

Já temperatura e umidade relativa apresentaram uma correlação negativa e significativa com as medidas dos diversos poluentes, resultado esperado, já que os poluentes atmosféricos apresentam valores mais altos nos dias com baixa umidade relativa e baixa temperatura.

**Tabela 2.** Coeficientes de Correlação de Spearman para os poluentes atmosféricos e variáveis climáticas.

	<b>O<sub>3</sub></b>	<b>NO<sub>2</sub></b>	<b>CO</b>	<b>PM<sub>10</sub></b>	<b>SO<sub>2</sub></b>	<b>TMIN</b>
<b>O<sub>3</sub></b>	1,00					
<b>NO<sub>2</sub></b>	0,45**	1,00				
<b>CO</b>	0,10**	0,64**	1,00			
<b>PM<sub>10</sub></b>	0,46**	0,72**	0,61**	1,00		
<b>SO<sub>2</sub></b>	0,25**	0,63**	0,48**	0,78**	1,00	
<b>TMIN</b>	0,17**	-0,07*	-0,08*	-0,28**	-0,33**	1,00
<b>HMED</b>	-0,44**	-0,35**	-0,26**	-0,51**	-0,41**	0,06

O<sub>3</sub> – Ozônio NO<sub>2</sub>- Dióxido de Nitrogênio CO – Monóxido de Carbono PM<sub>10</sub> – Material Particulado < 10µg/m<sup>3</sup>

TMIN – Temperatura mínima HMED – Umidade relativa média

\*\* p<0,01

\* p<0,05

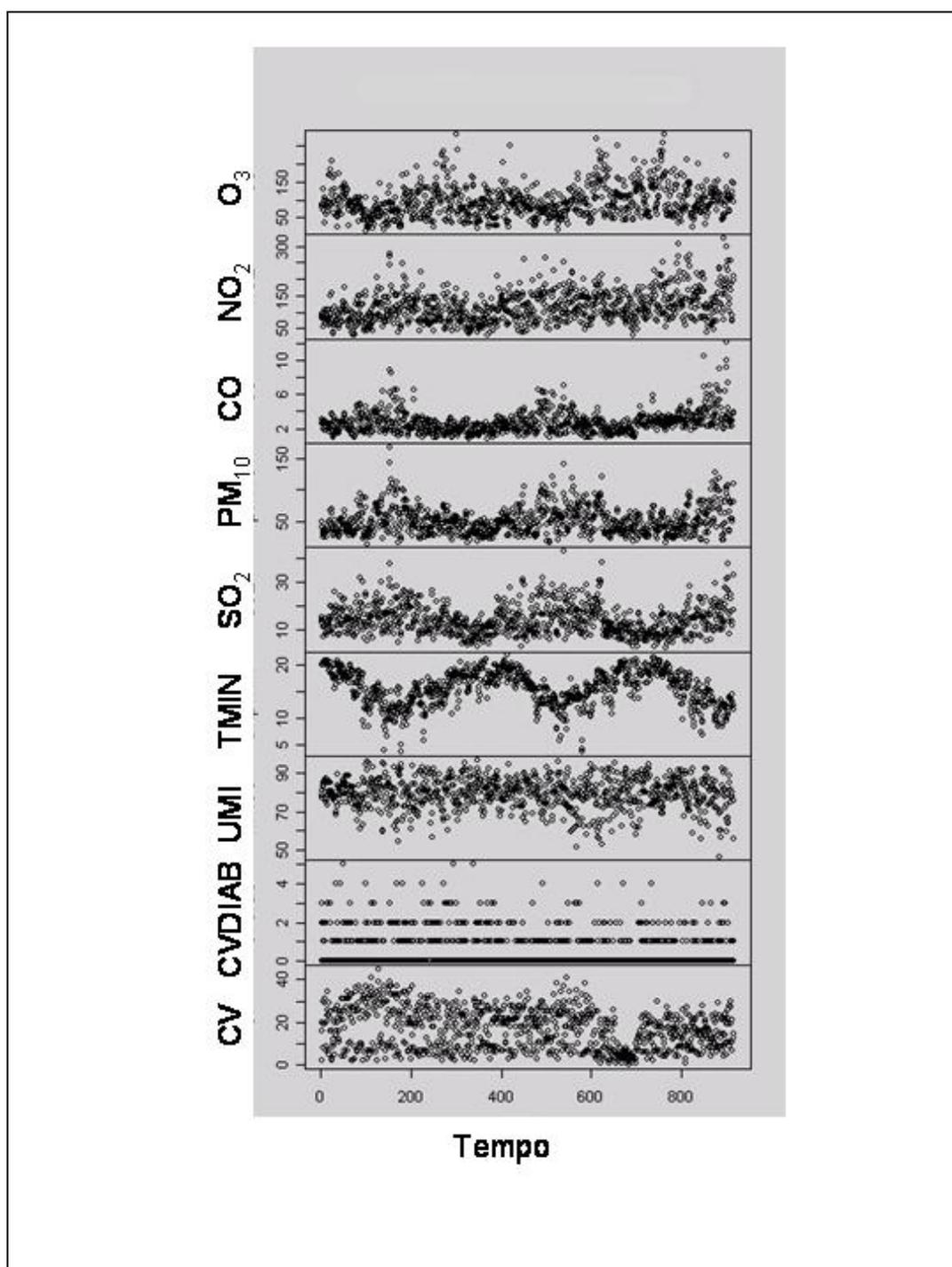
A Figura 2 mostra a distribuição das concentrações dos poluentes atmosféricos medidos, temperatura, umidade relativa, número de atendimentos por doenças cardiovasculares (CV) e doenças cardiovasculares associadas ao diabetes. Mais de 90% dos dias observados apresentaram concentrações de CO abaixo de 8 ppm, inferiores ao limite estabelecido pelo CONAMA . Para SO<sub>2</sub> (µg/m<sup>3</sup>), mais de 90% dos dias observados apresentaram concentrações abaixo de 130, inferiores ao limite estabelecido pelo CONAMA (tabela 1).

Em relação às concentrações de NO<sub>2</sub> (µg/m<sup>3</sup>), mais de 90% dos dias observados apresentaram concentrações abaixo de 300, inferiores ao limite estabelecido pelo CONAMA .

Para o PM<sub>10</sub> (µg/m<sup>3</sup>), mais de 90% dos dias observados apresentaram concentrações abaixo de 120, inferiores ao limite estabelecido pelo CONAMA .

Finalmente, a distribuição das concentrações de O<sub>3</sub> (µg/m<sup>3</sup>) no período de estudo. Em torno de 20% dos dias observados apresentaram concentrações abaixo de 160, superiores ao limite estabelecido pelo CONAMA.

Em relação aos atendimentos diários no período, nota-se que as doenças cardiovasculares apresentam um padrão com picos em meses de inverno. Em relação às doenças cardiovasculares associadas a diabetes (DM) não apresenta esse tipo de padrão.



**Figura 2.** Comportamento das concentrações diárias dos poluentes atmosféricos, temperatura mínima (TMIN), umidade relativa média (UMI), número de atendimentos diários para CV e CVDIAB no período de estudo.

A tabela 3 mostra os coeficientes e erros-padrão dos modelos de regressão de Poisson para os atendimentos de urgência por doença cardiovascular com e sem diabetes. Esses coeficientes foram utilizados para o cálculo do acréscimo de atendimentos para o aumento interquartil de cada poluente investigado, como mostram as Figuras 3-7.

Essas figuras mostram um efeito do SO<sub>2</sub>, CO e NO<sub>2</sub> para doenças cardiovasculares (CV). Esse efeito é significativo para o mesmo dia (exposição e efeito), bem como para as médias móveis de 2 a 4 dias.

Em relação aos atendimentos de urgência por doenças cardiovasculares com diagnóstico de diabetes (CVDIAB) e os poluentes estudados, foram observadas associações significativas com os aumentos interquartis de SO<sub>2</sub> e NO<sub>2</sub> no mesmo dia, lag 1 e para as médias móveis de 2 a 3 dias.

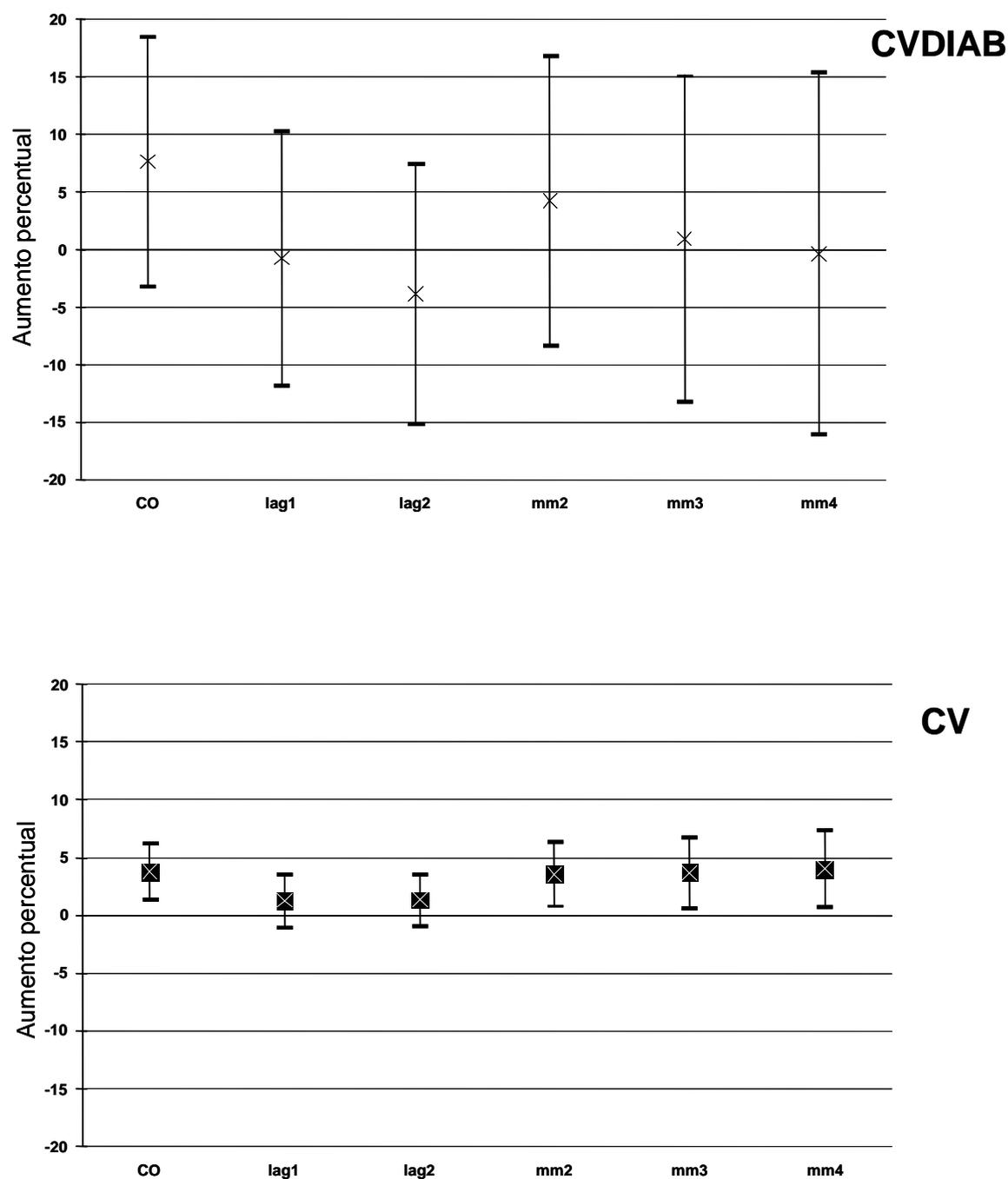
Os efeitos observados para as doenças cardiovasculares com diagnóstico de diabetes (CVDIAB) apresentaram magnitude maior quando comparados com os efeitos encontrados para as doenças cardiovasculares (CV).

Apesar do baixo número de eventos diários para as doenças cardiovasculares com diagnóstico de diabetes (CVDIAB), ocasionando intervalos de confiança de grande amplitude, esses efeitos mostraram-se significativos para os poluentes anteriormente mencionados.

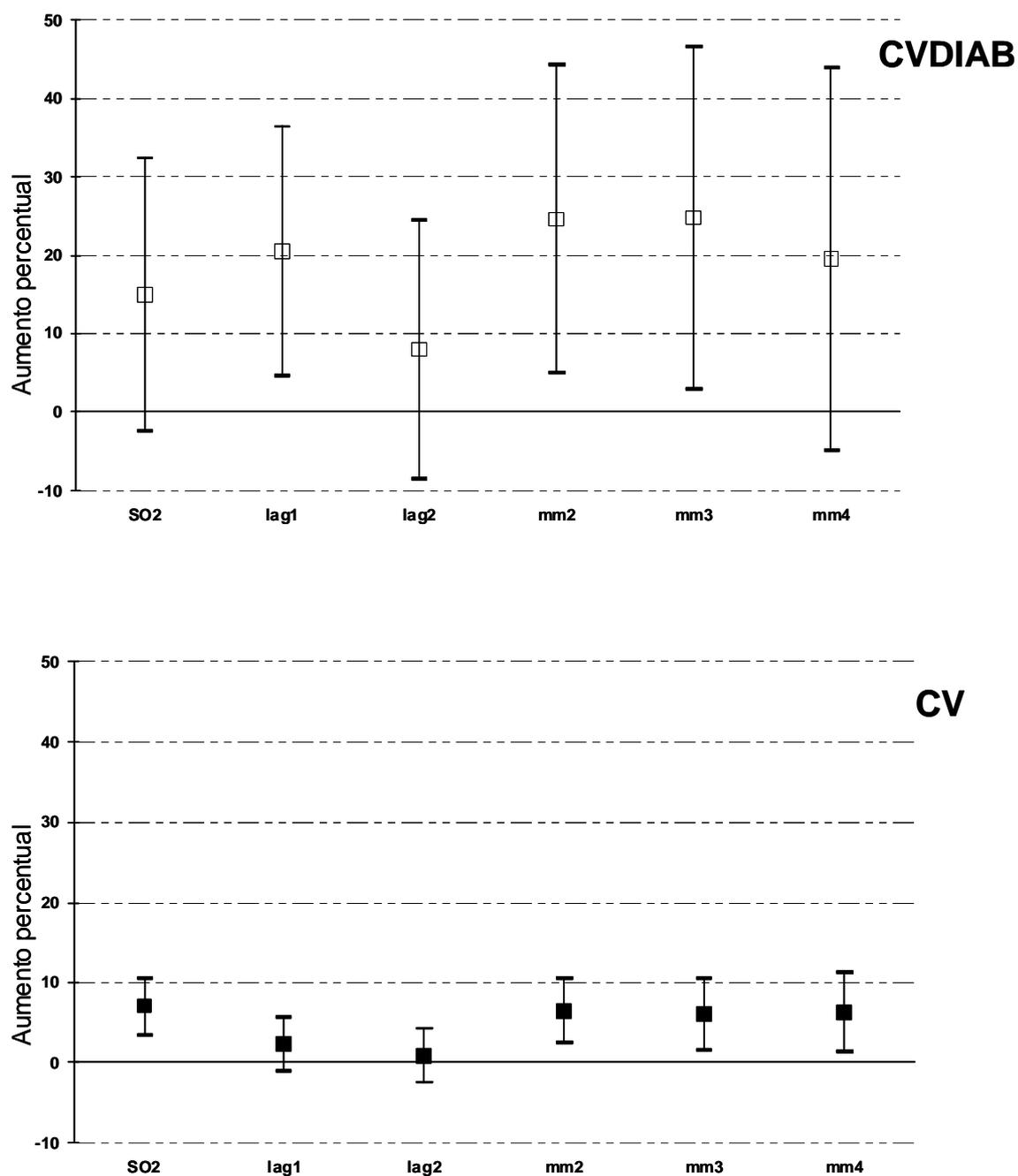
**Tabela 3.** Coeficientes e erros-padrão nos modelos de regressão de Poisson para os atendimentos por doença cardiovascular com e sem diabetes para um aumento interquartil dos poluentes incluídos no estudo.

Poluente		CVDIAB		CV		IQR
		Coefficiente	EP	Coefficiente	EP	
<b>CO</b>	dia	0,0575	0,0410	0,0286	0,0095	1,28
	Lag 1	-0,0056	0,0418	0,0098	0,0091	1,28
	Lag 2	-0,0304	0,0426	0,0102	0,0089	1,28
	mm2	0,0324	0,0470	0,0271	0,0108	1,28
	mm3	0,0074	0,0528	0,0281	0,0120	1,28
	mm4	-0,0025	0,0582	0,0306	0,0131	1,28
<b>SO<sub>2</sub></b>	dia	0,0174	0,0102	0,0085	0,0022	8,02
	Lag 1	0,0233	0,0094	0,0028	0,0021	8,02
	Lag 2	0,0096	0,0097	0,0011	0,0021	8,02
	mm2	0,0275	0,0114	0,0079	0,0025	8,02
	mm3	0,0276	0,0126	0,0073	0,0028	8,02
	mm4	0,0223	0,0139	0,0077	0,0031	8,02
<b>NO<sub>2</sub></b>	dia	0,0025	0,0011	0,0010	0,0003	64,22
	Lag 1	0,0017	0,0012	0,0003	0,0003	64,22
	Lag 2	0,0012	0,0012	0,0001	0,0003	64,22
	mm2	0,0028	0,0013	0,0009	0,0003	64,22
	mm3	0,0029	0,0015	0,0009	0,0003	64,22
	mm4	0,0022	0,0016	0,0008	0,0004	64,22
<b>PM<sub>10</sub></b>	dia	0,0010	0,0028	0,0010	0,0006	28,07
	Lag 1	-0,0014	0,0026	0,0003	0,0005	28,07
	Lag 2	-0,0004	0,0025	0,0002	0,0005	28,07
	mm2	-0,0004	0,0030	0,0008	0,0006	28,07
	mm3	-0,0006	0,0032	0,0007	0,0007	28,07
	mm4	-0,0024	0,0035	0,0008	0,0008	28,07
<b>O<sub>3</sub></b>	dia	0,0004	0,0012	0,0000	0,0003	53,34
	Lag 1	-0,0001	0,0012	-0,0001	0,0003	53,34
	Lag 2	0,0014	0,0011	-0,0001	0,0003	53,34
	mm2	0,0002	0,0014	-0,0001	0,0003	53,34
	mm3	0,0009	0,0015	-0,0001	0,0004	53,34
	mm4	0,0010	0,0016	-0,0001	0,0004	53,34

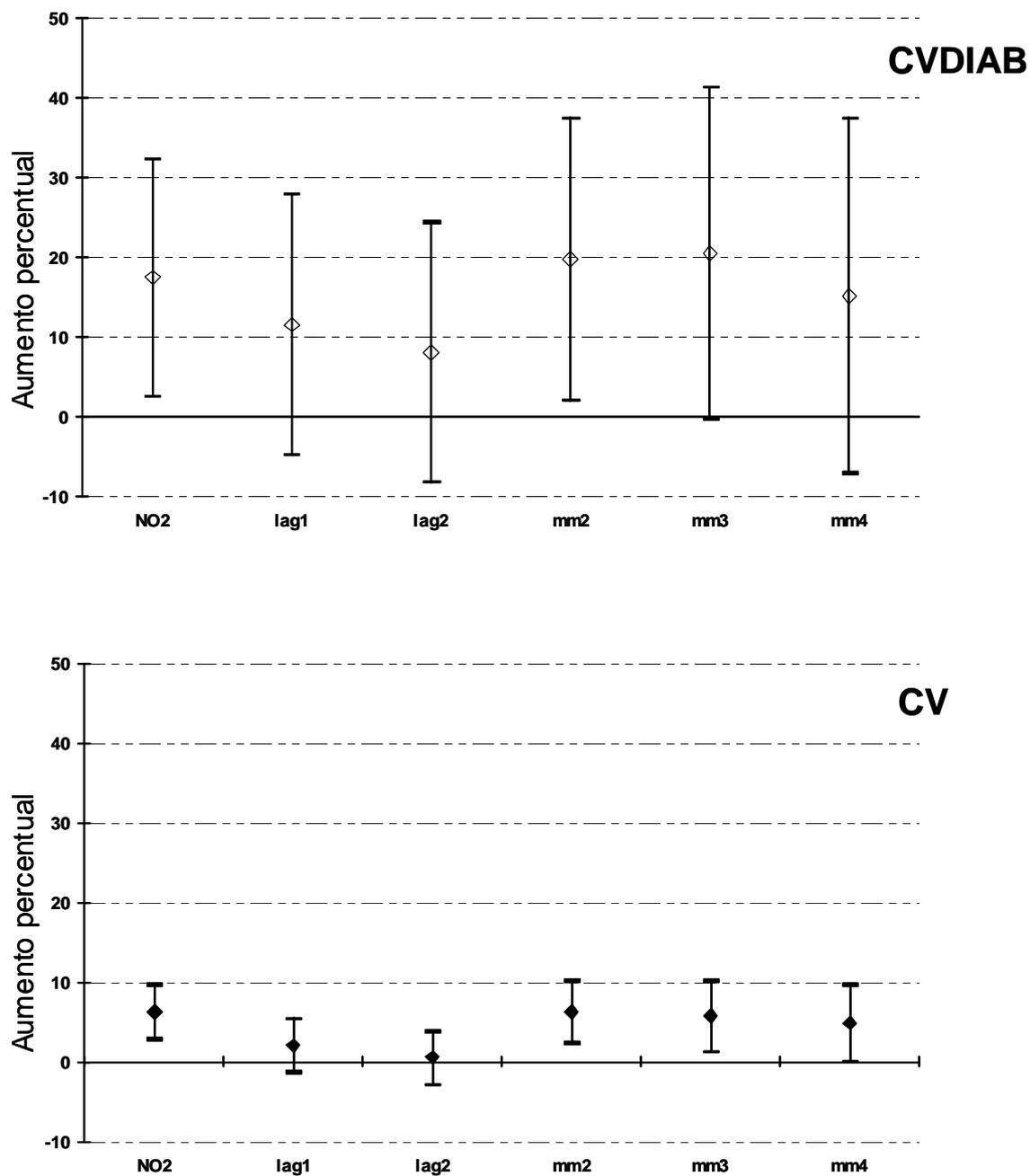
**Figura 3.** Aumento percentual dos atendimentos em pronto-socorro por doenças cardiovasculares com (CVDIAB) e sem (CV) diabetes para um aumento interquartil de 1,28 ppm de CO.



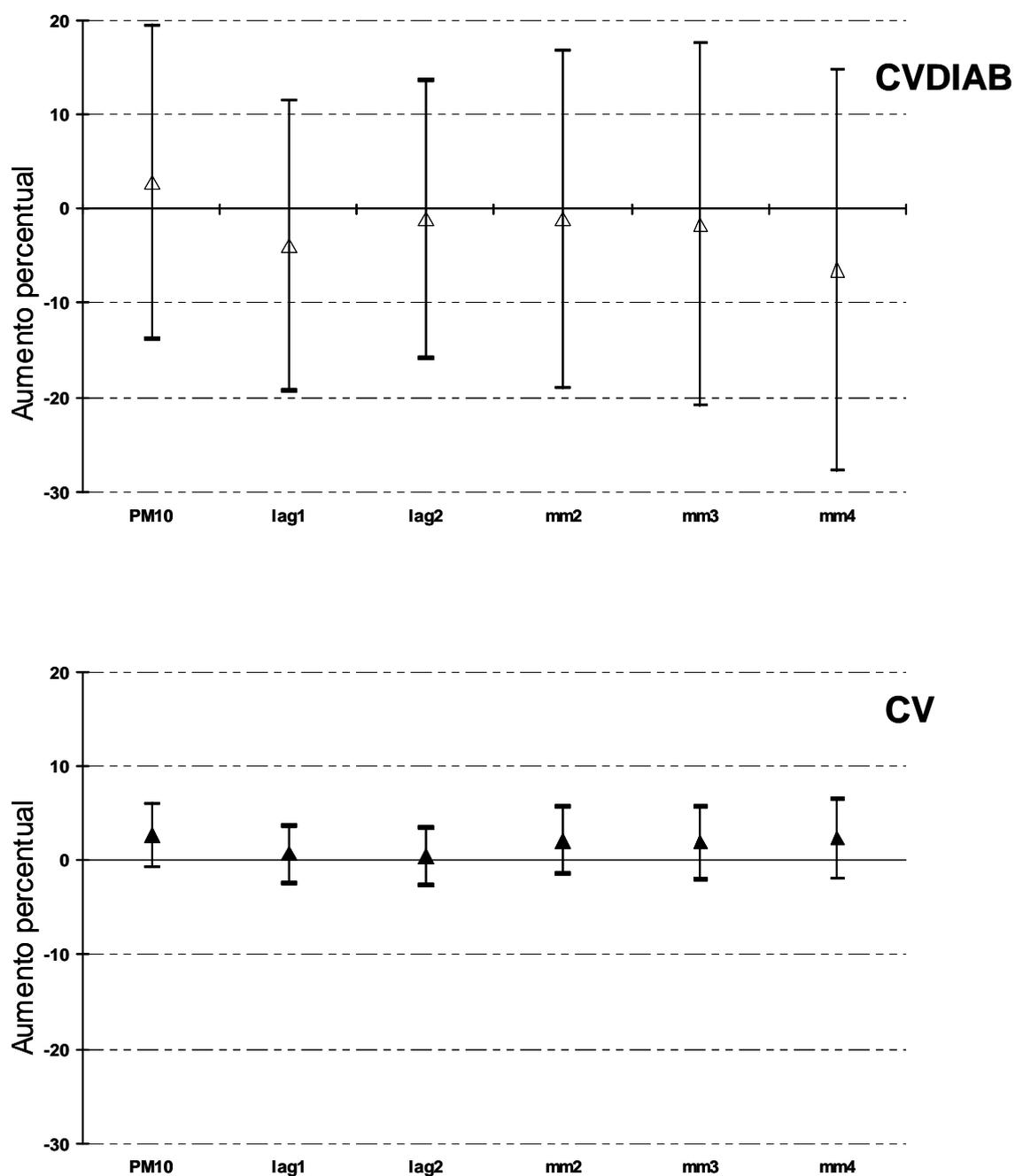
**Figura 4.** Aumento percentual dos atendimentos em pronto-socorro por doenças cardiovasculares com (CVDIAB) e sem (CV) diabetes para um aumento interquartil de  $8,02 \mu\text{g}/\text{m}^3$  de  $\text{SO}_2$ .



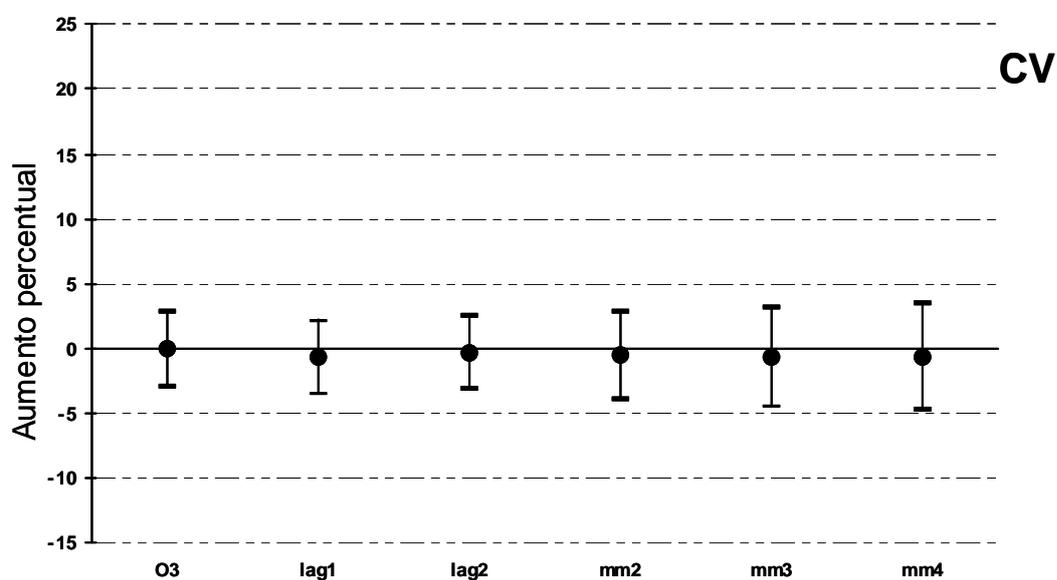
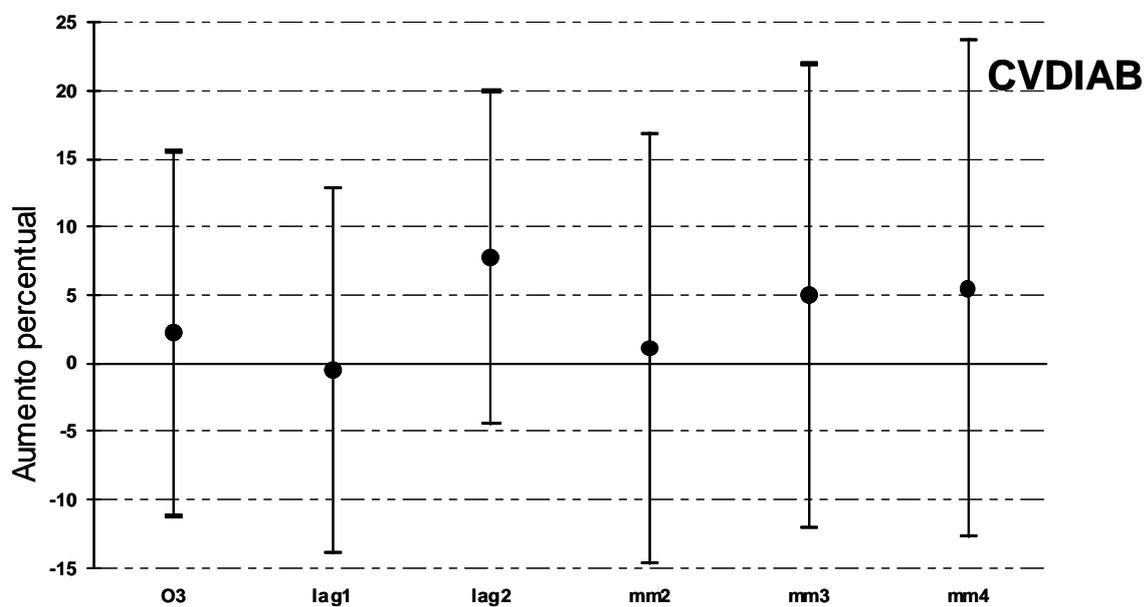
**Figura 5.** Aumento percentual dos atendimentos em pronto-socorro por doenças cardiovasculares com (CVDIAB) e sem (CV) diabetes para um aumento interquartil de  $64,22 \mu\text{g}/\text{m}^3$  de  $\text{NO}_2$ .



**Figura 6.** Aumento percentual dos atendimentos em pronto-socorro por doenças cardiovasculares com (CVDIAB) e sem (CV) diabetes para um aumento interquartil de  $28,07 \mu\text{g}/\text{m}^3$  de  $\text{PM}_{10}$ .

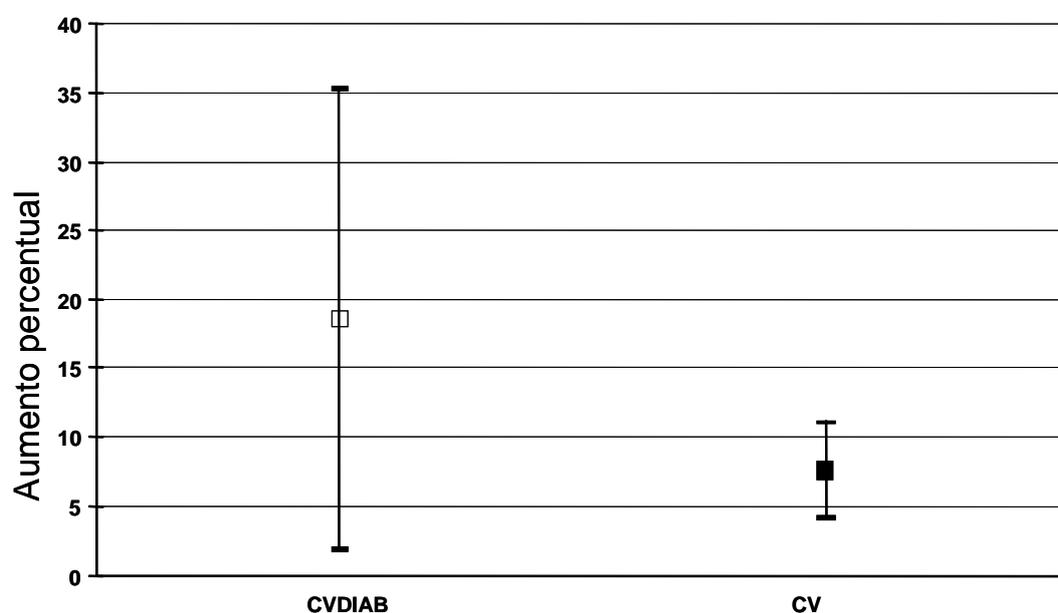


**Figura 7.** Aumento percentual dos atendimentos em pronto-socorro por doenças cardiovasculares com (CVDIAB) e sem (CV) diabetes para um aumento interquartil de  $53,34 \mu\text{g}/\text{m}^3$  de  $\text{O}_3$ .



A construção de um índice para  $\text{SO}_2$  e  $\text{NO}_2$  mostra que tanto para as doenças cardiovasculares com diagnóstico de diabetes (CVDIAB) quanto para as doenças cardiovasculares (CV), os efeitos foram significativos. No entanto, esse efeito foi muito maior para os CVDIAB (Figura 8).

**Figura 8.** Aumento percentual dos atendimentos em pronto-socorro por doenças cardiovasculares com (CVDIAB) e sem (CV) diabetes para um aumento interquartil do índice ( $\text{NO}_2$  e  $\text{SO}_2$ ).



## **5. Discussão**

Uma estimativa realizada pelo *Working group on public health and fossil-fuel combustion em 1997*<sup>75</sup> mostrou que se as propostas contidas no Protocolo de Kioto fossem implementadas, oito milhões de óbitos poderiam ser evitados nas próximas décadas.

Essa discussão tem sido intensificada desde então, sem, contudo resultar em medidas efetivas para a diminuição da emissão de gases tóxicos na atmosfera.

A importância da realização de estudos avaliando os efeitos da poluição atmosférica na saúde humana pode contribuir no aprofundamento dessas discussões.

Dentre os estudos realizados, os estudos epidemiológicos de séries temporais têm sido largamente utilizados na investigação dos efeitos agudos da poluição atmosférica sobre os eventos de mortalidade e morbidade registrados, muitos destes estudos inferindo uma relação de causalidade<sup>47</sup>. Esses estudos têm investigado não só os efeitos da poluição atmosférica no perfil de morbidade e mortalidade das doenças respiratórias e cardiovasculares, como também nos fatores que possam modificar a magnitude dessas associações<sup>76;77</sup>.

O presente estudo, de séries temporais, mostra que os efeitos da poluição atmosférica em pacientes com doenças cardiovasculares podem ser agravados quando associados ao diabetes mellitus.

Em relação aos atendimentos de emergência por doenças cardiovasculares (CV) este estudo mostra um resultado semelhante aos estudos anteriores realizados

em São Paulo e em outros centros urbanos. Lin e colaboradores<sup>78</sup> encontraram uma associação entre os atendimentos diários em pronto-socorro por doenças isquêmicas do coração e o monóxido de carbono (CO) emitidos na cidade de São Paulo. Para um aumento interquartil do referido estudo houve um acréscimo de 6% nos atendimentos. De Paula Santos e colegas<sup>79</sup> também encontraram um aumento dos níveis pressóricos em trabalhadores expostos ao tráfego veicular na cidade de São Paulo associados ao CO e SO<sub>2</sub>. Para um aumento do intervalo interquartil do CO ocorreu um acréscimo de 2,6 (95% CI 1.0, 4.2), 1,8 (95% CI 0.8, 2.8) e 2,4 (95% IC 1.1, 3.6) mmHg nas pressões sistólica, diastólica e a média de 24 horas respectivamente. Para o SO<sub>2</sub>, o aumento de um intervalo interquartil estava associado com uma diminuição do espaço RR em 7,93 ms (95% IC -15.3, -0.6).

Um estudo realizado por Martins<sup>68</sup>, mostra um maior acréscimo das internações por doenças cardiovasculares para as mulheres do que para os homens em faixas etárias abaixo dos 65 anos associados à poluição atmosférica, mostrando um efeito maior no sexo feminino. Para o SO<sub>2</sub> houve um acréscimo significativo de 3,4% para as mulheres, sem associação significativa para os homens. Para o NO<sub>2</sub> houve um acréscimo de 2,1% para as mulheres e 1,4% para os homens.

Esse é um aspecto relevante a ser investigado indicando a necessidade de um maior controle dos fatores de risco cardiovascular, sobretudo pós-menopausa.

Estudos realizados em outros centros urbanos apresentaram efeitos das variações do CO e doenças cardiovasculares. Mann<sup>80</sup> encontrou em cidades da Califórnia, Estados Unidos da América, um aumento de 1,6% de internações para doenças cardiovasculares sem nenhuma doença associada. Zannobeti e Schwartz<sup>81</sup> encontraram uma associação entre infarto do miocárdio e NO<sub>2</sub>, 12.7% (95% IC: 5,8,

18) de acréscimo em internações de urgência em Boston, Estados Unidos da América.

Mann e colaboradores<sup>80</sup> encontraram uma associação entre doença isquêmica do coração com CO, O<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub> e PM<sub>10</sub>. Em pacientes sem doenças cardíacas pré-existentes, houve um aumento 1,62 % nas admissões por doenças isquêmicas associadas a um aumento de 1 ppm de CO no período de 8 horas no mesmo dia. Para o mesmo aumento do CO em 8 horas houve também um aumento de internações por doenças isquêmicas em indivíduos com diagnóstico secundário de insuficiência cardíaca congestiva ( 3,6% ) e um aumento de 3% para pacientes com diagnóstico prévio de arritmia cardíaca. No mesmo estudo, observou-se que para um aumento de 10 ppb de NO<sub>2</sub>, houve um acréscimo de 2,3 % das internações por doenças isquêmicas nos portadores de insuficiência cardíaca congestiva, 1,8% nos pacientes com diagnóstico de arritmia cardíaca e de 1,3% nos pacientes sem cardiopatias prévias.

Dockery e colaboradores<sup>60</sup> mostraram uma associação significativa entre arritmias supraventriculares e SO<sub>2</sub> em pacientes, com desfibriladores implantados, portadores de arritmias. Para um aumento de 4 ppb de SO<sub>2</sub> ocorreu um aumento do risco de ocorrência de arritmias supraventriculares de 1,33 vezes (IC95%: 1,04; 1,70).

Em relação aos efeitos da poluição do ar nos atendimentos de emergência por doenças cardiovasculares em pacientes com diagnóstico secundário de Diabetes (CVDIAB), apesar do baixo número de eventos diários, foi evidenciada uma associação robusta com as variações diárias de alguns poluentes atmosféricos urbanos. Para SO<sub>2</sub> houve um acréscimo 20% nos atendimentos por CVBIAB para um aumento interquartil de 8 µg/m<sup>3</sup>. Esse aumento é mais que o dobro do percentual

encontrado para os atendimentos de urgência em pacientes só com doenças cardiovasculares (CV). Para NO<sub>2</sub>, o efeito encontrado foi de 18% para CVDIAB, sendo muito superior aos 7% encontrados para atendimentos de emergência somente para doenças cardiovasculares (CV).

Estudo realizado por Zanobetti e Schwartz em 2001<sup>81</sup> também evidenciou um acréscimo muito superior nas internações hospitalares em pacientes com doença cardiovascular associada com diabetes mellitus quando comparadas com as internações com doenças cardiovasculares sem diabetes. Nesse estudo o poluente que esteve associado com ambos os desfechos foi o PM<sub>10</sub>.

Um importante estudo de Coorte realizado na cidade de Hoorn por Becker e colaboradores<sup>82</sup>, mostrou que as mulheres diabéticas sem antecedentes cardiovasculares têm um risco cardiovascular similar a mulheres não diabéticas com antecedentes cardiovasculares. Para os homens diabéticos sem doenças cardiovasculares prévias, o risco foi significativamente menor do que o risco para os homens não diabéticos com antecedentes cardiovasculares.

A construção de um índice, representando os poluentes que mostraram uma associação significativa com os desfechos de interesse, foi utilizada por Pereira e colaboradores em 1999<sup>83</sup>, mostrando ser esse um indicador de exposição útil na análise em estudos de séries temporais investigando poluição atmosférica. Esse índice refletiu as variações das concentrações da poluição atmosférica e pôde ser usado como uma variável síntese da exposição, explicando assim que a associação entre poluição e eventos mórbidos se deveu a mistura dos vários poluentes atmosféricos mensurados.

Os resultados do presente estudo, evidenciando um acréscimo no efeito cardiovascular em indivíduos portadores de diabetes expostos a poluição do ar, são respaldados pelos estudos anteriormente citados.

O efeito modificador dos diabetes na associação entre as doenças cardiovasculares e poluição do ar encontrado no presente estudo pode ser respaldado por mecanismos fisiopatológicos comuns.

Dentre os mecanismos fisiopatológicos comuns destacam-se:

- ✓ Alterações dos marcadores inflamatórios: Peters e colaboradores<sup>84</sup>, em trabalho publicado em 2001, observaram aumento dos níveis de PCR e viscosidade sanguínea durante o episódio de Augsburg. Pope e colaboradores<sup>48</sup> também observaram aumento das taxas de PCR perante aumento dos níveis de material particulado no ar, em trabalho publicado em 2004. Vogel e colaboradores<sup>49</sup>, em trabalho experimental realizado em 2005, demonstraram um aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias (TNF alfa, IL-6, IL-8 entre outras) e PCR pelos macrófagos quando expostos ao material particulado em suspensão no ar. Diabetes, obesidade e outros distúrbios metabólicos são associados a aumentos de marcadores inflamatórios, bem como infiltração de moléculas de lípidos no endotélio desencadeando a ativação dos macrófagos. Dentre os marcadores inflamatórios, têm papel importante a PCR, o TNF- alfa (que ativa uma série de serino quinases que contribuem para o aumento da resistência à insulina). O TNF-alfa estimula a expressão de outras proteínas inflamatórias como PCR (que

estimula a expressão de moléculas de adesão e aumenta a secreção de endotelina 1 contribuindo diretamente para a instalação da disfunção endotelial e da aterosclerose ) e IL-6<sup>28</sup>.

- ✓ Incremento do stress oxidativo<sup>85</sup>: Muitos elementos presentes na superfície das partículas de poluentes (chumbo, cádmio, mercúrio entre outros) geram altos níveis de espécies reativas de oxigênio (ROS) também conhecidas como radicais livres de oxigênio por apresentarem o elétron não pareado num átomo de oxigênio. A elevação dos níveis de ROS caracteriza o processo de estresse oxidativo, no qual os lipídeos, tanto em membranas internas, como em membranas plasmáticas, as proteínas e o DNA plasmáticos são oxidados. As ROS desempenham importante papel na progressão de distúrbios cardiovasculares associados a doenças como diabetes mellitus, hipertensão, dislipidemia entre outras. Existem fontes endógenas e exógenas de ROS e dentre estas últimas, poluentes aéreos, tabaco, gases tóxicos, solventes orgânicos e pesticidas. Além do potencial dano oxidativo direto as ROS também levam a formação de compostos prostaglandina like, denominadas isoprostanos levando a injúria celular. Vários estudos ligam o estresse oxidativo com a patogênese de doenças degenerativas, doenças inflamatórias crônicas, neoplasias e doenças cardiovasculares, outros relacionam exposição ao material particulado com hipóxia e diminuição na saturação sanguínea de oxigênio<sup>85</sup>. A hiperglicemia aumenta a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) que resultam em resistência à insulina com prejuízo a translocação do GLUT4 e a captação de glicose. O aumento do

stress oxidativo se associa a estimulação de várias serina/treonina quinases e ativação de fatores de transcrição que levam a resistência insulínica. A presença de peróxidos em maior quantidade diminui a biodisponibilidade de óxido nítrico (que forma peroxinitrito, quando ligado aos peróxidos) prejudicando a vasodilatação. Níveis elevados de ácidos graxos livres, freqüentes em estados de resistência à insulina como no diabetes, causam disfunção mitocondrial que leva a diminuição da oxidação mitocondrial. A lipotoxicidade aumenta o stress oxidativo no tecido adiposo, causando liberação aberrante de adipocinas, que acabam prejudicando o metabolismo glicídico no músculo esquelético<sup>28</sup>.

- ✓ Alterações autonômicas cardíacas: O sistema nervoso autônomo se divide em simpático e parassimpático que devem funcionar em equilíbrio, sendo que a disfunção autonômica pode afetar negativamente a saúde do indivíduo, variando desde pequenos episódios transitórios até uma doença progressiva e degenerativa. Os testes clássicos, propostos por Ewing na década de 70, para avaliação de desnervação autonômica cardiovascular são as respostas da freqüência cardíaca às manobras de Valsalva, levantar e respiração profunda e as respostas da pressão arterial ao ortostatismo e à contração isométrica sustentada<sup>86</sup>. Posteriormente, o mesmo grupo descreveu novos métodos utilizando monitorização eletrocardiográfica de 24 horas, que avaliavam o ritmo circadiano da freqüência cardíaca e da pressão arterial<sup>87</sup>.

- ✓ Alterações na atividade do sistema nervoso autônomo relacionadas aos níveis de material particulado no ar foram observadas em estudos experimentais com animais<sup>88</sup> e de painel com seres humanos<sup>48</sup>, sugerindo estimulação simpática ou supressão vagal após exposição ao material em questão. Alterações deste tipo aumentam o risco de arritmias ventriculares em indivíduos susceptíveis<sup>60</sup>.
  
- ✓ A neuropatia autonômica é uma complicação importante do diabetes, estando presente em até 20% de indivíduos assintomáticos<sup>89</sup>. Para o diagnóstico de neuropatia autonômica, a Associação Americana de Diabetes propõe que pelo menos três testes cardiovasculares sejam utilizados. A taxa de frequência cardíaca, por exemplo, é avaliada após respiração profunda, manobra de Valsalva e ortostatismo. Pacientes portadores de diabetes mellitus com neuropatia autonômica apresentaram perda progressiva do padrão de frequência cardíaca normal, seguindo-se de piora do quadro autonômico, com perda da variação da frequência cardíaca diurna normal e maior frequência cardíaca ao acordar e durante o sono<sup>90</sup>. Em estudos realizados com ratos diabéticos (que receberam estreptozotocina), De Angelis e colaboradores<sup>34</sup> encontraram redução do tônus vagal com manutenção do tônus simpático para o coração, disfunção dos controles baroreflexo e quimioreflexo arteriais e dos receptores cardiopulmonares. Indivíduos diabéticos apresentam uma diminuição significativa na variabilidade da frequência cardíaca, mesmo na ausência de outras alterações de parâmetros cardiovasculares.

O diabetes apresenta determinantes genéticos que influenciam a homeostase glicídica e o desenvolvimento de aterosclerose. O risco do diabético desenvolver aterosclerose e suas complicações é três vezes maior do que nos normoglicêmicos, sobretudo se coexistirem fatores de risco cardiovascular como hipertensão arterial, obesidade central e dislipidemia.

Em revisão recente realizada por Ferrarezi e colaboradores<sup>6</sup> demonstrou-se que alterações de um gen relacionado à adiponectina propiciam o desenvolvimento de aterosclerose uma vez que a adiponectina é uma proteína, abundante no tecido adiposo, que exerce efeito antiinflamatório e protetor contra a aterosclerose (modulando a resposta endotelial à presença do LDL colesterol, inibindo a formação de células espumosas, a migração de células musculares lisas e estimulando a síntese de óxido nítrico) . Pacientes diabéticos têm menores níveis de adiponectina do que os não diabéticos, mesmo apresentando índices de massa corpórea semelhantes.

Nos diabéticos do tipo II, para cada aumento de 10mmHg na pressão arterial sistólica corresponde um acréscimo de 25% na ocorrência de qualquer moléstia arterial periférica, segundo dados do UKPDS<sup>9</sup>. Por outro lado trabalhos como o de Urch e colaboradores<sup>54</sup> demonstram aumento significativo da pressão arterial diastólica em indivíduos expostos ao PM<sub>10</sub> material particulado e O<sub>3</sub>. O diabetes mellitus, mesmo na ausência de doença aterosclerótica, leva a alterações estruturais e funcionais do coração, iniciando com disfunção diastólica do ventrículo esquerdo, evoluindo com disfunção sistólica podendo chegar a insuficiência cardíaca sintomática<sup>91</sup>. Aumentos de uma combinação de poluentes como material particulado, CO e NO<sub>2</sub> estão associados a descompensação de pacientes com insuficiência cardíaca, especialmente aqueles com infarto do miocárdio recente.

Em resumo, conforme os resultados de estudos mencionados anteriormente, doença cardiovascular e poluição apresentam uma relação importante e isto fica evidenciado em estudos de desenhos diferentes, mas que sempre demonstram alterações como aumento de mortalidade ou admissões hospitalares por causas cardiovasculares, alterações na função autônoma cardíaca (aumento de pulso e diminuição da variabilidade da frequência cardíaca em idosos), maior frequência de arritmias em pacientes monitorados e com desfibrilador, maior aparecimento de infartos do miocárdio em estudos do tipo *case-crossover* e aumento de marcadores inflamatórios quando se estudam indicadores séricos de resposta sistêmica.

## **6. Conclusões**

- ✓ Foi observado um acréscimo significativo nos atendimentos de pronto-socorro por doenças cardiovasculares associados aos aumentos dos intervalos interquartis de SO<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub> e CO.
- ✓ Esses aumentos ocorreram com uma defasagem de até quatro dias, sendo que os maiores efeitos ocorreram no mesmo dia.
- ✓ Foi observado um acréscimo significativo nos atendimentos de pronto-socorro por doenças cardiovasculares com diabetes associado e os aumentos dos intervalos interquartis de SO<sub>2</sub> e NO<sub>2</sub>.
- ✓ Esses aumentos ocorreram com uma defasagem de até dois dias, sendo que os maiores efeitos ocorreram para *lag 1* para SO<sub>2</sub> e a média móvel de dois dias para NO<sub>2</sub>.
- ✓ Esses acréscimos apresentaram magnitudes maiores nas doenças cardiovasculares associadas ao diabetes em relação às doenças cardiovasculares.
- ✓ Esses resultados foram corroborados na utilização do índice construído, representado a exposição do NO<sub>2</sub> e SO<sub>2</sub> associados aos atendimentos por doenças cardiovasculares com e sem diabetes.

## 6. Referências

1. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Tratamento e acompanhamento do Diabetes Mellitus; p: 11-13; 2006. Disponível em: <http://www.diabetes.org.br/educacao/docs/diretrizes.pdf>. Acessado em 31 de março de 2007.
2. Buse BJ, Polonski KS, Burant CF. Diabetes Mellitus tipo 2. In: Williams Text Book of Endocrinology- 10th edition, edited by Larsen Reed P., Kronenberg, Melmed S, Polonsky K. 2002. Elsevier, tradução Saunders, 2005.
3. Steppel JH, Horton ES, Beta cell failure in the pathogenesis of type 2 diabetes. Curr. Diab. Rep 2004;4(30) :169.
4. Gabir MM, Hanson RL, Dabelea D, Imperatore G Roumain J, Benetti PH, Knowler WC. The 1997 American Diabetes Association and 1999 World Health Organization criteria for hyperglycemia in the diagnosis and medication of Diabetes. Diabetes Care. 2000; 23: 1108- 1112.
5. Le Roith D. American Journal of Medicine 2002; 113:6 Supl ( 3S-11S).
6. Ferrarezi DAF., Cheurfa N. , Reis AF, Fumeron F, Velho G. Adiponectin Gene and cardiovascular risk in Type 2 Diabetic Patients ; A Review of Evidences. Arq. Bras. Endocrinol Metab. 2007; 51/2:153-159 .
7. Tropeano AI, Boutouyrie P, Katsahian S, Laloux B, Laurent S. Glucose level is a major determinant of carotid intima-media thickness in patients with hypertension and hyperglycemia. J Hypertens. 2004 Nov; 22 (11): 2153-60.

8. Okoshi K, Guimarães JFC, Di Muzio BP. Miocardiopatia Diabética. Arq Brás Endocrinol Metab, 2007; 52/2: 160-167.
9. Wajchenberg, BL. Macroangiopatia do diabetes mellitus. 1ª edição São Paulo: AC Farmacêutica 2006.
10. Haffner SM, Letho S, Ronnema T et al . Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Engl Méd.1998; 339:229-34.
11. Lorenzo C, Ken W, Kelly JH. Definições da Síndrome Metabólica do National Cholest. Education Program adult treat. Panel III, da federação Internacional do diabetes e da Organização Mundial da Saúde como preditores de doença cardiovascular incidente e diabetes. Diabetes Care.2007 . 6 (1):6-11. .[edição brasileira]
12. Barret CE, Giardina E-G V, Gitt SK, gudat,Steinberg HO,Tschoepe D. Women and heart disease. The role of diabetes and hyperglycemia. Arch Intern Med.2004; 164:934-942 .
13. Hu FB, Stamfer MJ,Solomon CG,Liu S,Willett WC,Speizer F,Nathan DM,Manson Ja E. The impact of diabetes on mortality from all causes and coronary heart disease in women: 20 years of follow-up. Arch Intern Med. 2001; 161:1717-1723.
14. Lee TM, Chou TF. Impairment of myocardial protection in type 2 diabetic patients. JCEM. 2003, Fev; 88(2) 531-7.
15. Klepzig H, Kober G, Matter C, Luus H, Schneider H, Boedeker KH, Kiowski W, Amann FW, Gruber D, Harris S, Burger W.. Sulfonylureas and ischaemic

- preconditioning; a double-blind, placebo-controlled evaluation of Glimepiride and Glibenclamide. *Eur J*, 1999 Mar; 20(6):439-446.
16. Jorgensen HS; Nakayama H; Raaschou HO, Olsen TS. Stroke in patients with diabetes. The Copenhagen stroke study. *Stroke*. 1994; 25:1977-1984.
17. Aguiar K LG ; Villela R. N, Bouskela E. A microcirculação no diabetes: Implicações nas complicações crônicas e tratamento da doença . *Arq Bras Endocrinol Metab* 2007; 51/2: 204-211.
18. Montorsi F, Briganti A, Salonia A, Rigatti P, Margonato A, Macchi A, Galli S, Ravagnani PM, Montorsi P. Erectile dysfunction prevalence, time of onset and association with risk factors in 300 consecutive patients with acute chest pain and angiographically documented coronary artery disease. *Eur Urol*, 2003; 44:360-365.
19. Montorsi P; Ravagnani PM; Galli S. Association between erectile dysfunction and coronary artery disease. Role of coronary clinical, presentation and extent of coronary vessels involvement: the COBRA trial. *Eur Heart J*. 2006 nov; 27(22):2632-9.
20. American Diabetes Association. Consensus Statement. Peripheral arterial Disease in people with diabetes. *Diabetes Care*. 2003 26 :3333-3341 .
21. Adler AL, Stevens RJ, Neil A, Stratton IM, Boulton AJM, Holmann RR. For the U.K. Prospective diabetes Study group. UKPDS59: Hyperglycemia and others potentially modifiable risk factors for Peripheral Vascular disease type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002; 25:894-899 .

- 
22. Executive Summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult treatment panel III). JAMA. 2001; 285:2486-2487.
23. Grundig SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute Scientific Statement. Circulation. 2005; 112: 2735-2752 .
24. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The IDF Epidemiology Task Force Consensus Group: the Metabolic Syndrome: a new worldwide definition. Lancet. 2005; 366:1059-1062.
25. Hayat SA, Patel B, Khattar RS, Malik RA. Diabetic Cardiomyopathy: mechanisms, diagnosis and treatment. Clin Sci. 2004; 107: 539-57 .
26. Siqueira AFA, Almeida-Pititto B, Ferreira RSG. Doença cardiovascular no diabetes mellitus: Análise dos fatores clássicos e não-clássicos . Arq Bras Endocrinol Metab, 2007; 51/2: 257-267.
27. Carvalho-Filho MA, Carvalheira JBC ; Velloso LA , Saad MJA . Cross-talk das vias de sinalização de insulina e angiotensina II :Implicações com a associação entre diabetes mellitus e hipertensão arterial e doença cardiovascular. Arq Bras Endocrinol metab. 2007; 51/2:195-203 2565
28. Kim J, Montagnani M, Koh KK, Quon J M. Reciprocal relationships Between insulin resistance and Endothelium Dysfunction molecular and pathophysiological Mechanisms. Circulation.2006; 113 ; 1888-1904 .

- 
29. Henry MA R, Ferreira I, Kostense J P, Dekker M J, Nijpels G, Heine J R, Kamp O. Type 2 diabetes is associated with impaired endothelium-dependent, flow-mediated dilation, but impaired glucose metabolism is not. *Atherosclerosis*. 2004; 174: 49-56 .
30. Bahia L, Aguiar KG L, Villela R N, Bottino D, Bouskela E. O Endotélio na Síndrome Metabólica. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2006; 50/2:291- 303
31. Haffner SM Insulin resistance, inflammation and the prediabetic state *Am. J Cardiol* .2003; 92: 18J-26-J .
32. Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, Mohanty P. Endothelial dysfunction, inflammation and diabetes. *Rev Endocr Metab Dis*. 2004; 5:189-97 .
33. Scheen A J. Prevention of type 2 diabetes mellitus through inhibition of the Renin-angiotensin system. *Drugs*. 2004; 64:2537-65 .
34. De Angelis K; Schaan D A B; Rodrigues B; Malfitano C; Irigoyen M C. Disfunção autonômica cardiovascular no diabetes mellitus experimental. *Arq Endocrinol Metab* 2007; 51/2:185-194
35. Moreno PR, Murcia AM, Palacios IF. Coronary Composition and macrophage infiltration in atherectomy specimens from patients with diabetes mellitus. *Circulation* 2000; 102:2180-4
36. Lopes N; Tsui Tsui M J; Hueb A.W. estado Atual do Tratamento da Coronariopatia Crônica em Pacientes Diabéticos: Evidências e Controvérsias Baseadas em Ensaios Clínicos. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2007; 51/2:319-326

- 
37. CETESB. Relatório da Qualidade do Ar do Estado de São Paulo 2003- S. Paulo CETESB 2004
38. Firket J. Sur les causes des accidents survenus dans la vallée de la Muese, lors des brouillards de décembre 1930. Bull Acad. Roy. Med. Belg. 1931,11:683-741
39. Schrenk HH, Heimann H, Clayton GD, Gafafer WM , Wexler H. Air Pollution in Donora, PA: epidemiology of an unusual smog episode of October 1948. Washington DC 1949. Federal Security Agency, Public Health bulletin n 306
40. Logan WPD. Mortality in London fog incident. Lancet 1953,1:336-8
41. Pope III A C; Dockery W D. Health Effects of Fine Particulate Air Pollution: Lines that Connect. J. Air & Waste Manag. Assoc. 2006; 56: 709-742
42. Pereira LAA. Associação entre poluição atmosférica e perdas fetais tardias no município de São Paulo. 1999 [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
43. Ward DJ, Ayres JG. Particulate air Pollution and Panel Studies in Children, a Systematic Review. Occup Environ Méd. 2004; 61 e 13.
44. Steib DM, Judek S; Burnell RT. Meta-Analysis of Time-Series studies of Air pollution and mortality. Effects of gases and Particles and the influence of cause of Death, age and Season. J. Air & Waste Manag. Assoc. 2002, 52 470-484
45. Committee of the environmental and occupational Health Assembly of the American Thoracic Society. Health effects of outdoor pollution. Am J. Resp. Crit. Care Med. 1996, 153;3-50

- 
46. Saldiva PHN, association between air pollution and mortality due to respiratory diseases in children in São Paulo, Brazil: a preliminary report. *Environ. Res.* 1994, 65:218-25.
47. Braga ALF. Quantificação dos Efeitos da Poluição do Ar sobre a Saúde da População Pediátrica de São Paulo e Proposta de Monitoração. São Paulo [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 1998.
48. Pope III A.C.; Hansen LM, Long WR, Nielsen R.K., Eatough L.N., Wilson E.W., Eatough J.D. Ambient Particulate Air Pollution, Heart Rate Variability, and blood Markers of inflammation in a Panel of elderly Subjects. *Environ Health Perspect.* 2004 Mar;112(3):339-45
49. Vogel C FA, Sciallo E, Wong P, Kuzmicky P, Kado N, Matsumura F. Induction of Proinflammatory Cytoquines and C-reactive Protein in human Macrophage Cell line U937 exposed to Air pollution Particulates. *Environ Health Prespect.* 2005 113 11:1536-1541
50. Miller A K. Long – Term Exposure to Air Pollution and Incidence of Cardiovascular Events in Women. *N Engl J Med* 2007; 356: 447-448
51. Kennedy HL. Beta blockade, ventricular Arrhythmias, and sudden cardiac death. *Am J Cardiol.* 1997; 80;29J-34J.
52. La Rovere MT et al. Short- Term heart rate variability strongly predicts sudden cardiac death in chronic heart failure patients. *Circulation.* 2003; 107;565-570 .

- 
53. Bateson TF, Schwartz J. Who is more sensitive to the effects of particulate air pollution on mortality? A case- crossover analysis of effect modifiers. *Epidemiology*. 2004; 15:143-149.
54. Urch B, Silverman F. et al. Acute Blood Pressure Responses in Health Adults during controlled Air Pollution Exposures. *Environ Health Perspect*. 2005; 113:1052-1055.
55. Sung KP, O'Neill MS, Vokonas PS, Sparrow D, Schwartz J. Effects of air pollution on heart rate variability: the VA normative aging study .*Environ Health Perspect*. 2005; 113:304-309 .
56. Wellenius GA; Bateson TF; Mittleman MA; Schwartz J. Particulate air pollution and the rate of hospitalization for congestive heart failure among Medicare beneficiaries in Pittsburgh, Pennsylvania. *Am J Epidemiol*. 2005; 161:1030-1036.
57. Ghio A; Devlin R. Inflammatory lung injury after instillation of air pollution particles. *Am. J. resp. Crit. Care Med*. 2001; 164:704-8
58. Defino RJ, Sioutas C.; Malik S..potential role of ultrafine particles in association between airborne particles mass and cardiovascular health. *Environ Health Perspect* 2005 113: 934-46
59. Laurindo FRM, Leite PF. Mecanismos de Síntese do óxido nítrico. In : Luz PL;Laurindo FRM; Chagas ACP editores. *Endotélio*: Atheneu; 2003 p 43-51
60. Dockery W D; Luttman-Gibson H; Rich Q D; Link SM;Mittleman AM;Gold RD; Koutrakis P; Scwartz DJ;Verrier LR. Association of air pollution with incidence of

---

ventricular tachyarrhythmias recorded by implanted cardioverter defibrillators. *Environ Health Perspec* . 2005; 113, 6:670-674

61. Rich QD; Schwartz J; Mittleman Murray A; Link M; Luttmann-Gibson H; Catalano P et al. Association of short term ambient air pollution concentrations and ventricular arrhythmias. *Am J Epidemiol*. 2005; 161:1123-1132.

62. Hennenberg A; Zareba W; Ibaldo-Mulli A; Ruckerl J; Couderc JP; Mykings B et al. Repolarization changes induced by air pollution in ischemic heart disease patients. *Environ Health Pers*. 2005; 113; 4 :440-445

63. Meigs JB; Tofler GH; Benjamin EJ; Fox CS; Lipinska I; Nathan DM et al. Hemostatic markers of endothelial dysfunction and risk of incident type 2 diabetes: the Framingham Offspring study. *Diabetes*. 2006; 55:530-537.

64. Rothman KJ; Greenland S. *Modern Epidemiology*. Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1998.

65. Fletcher SW; Fletcher RW. *Clinical Epidemiology: The Essentials*. Fourth Edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2005.

66. Zeger SL, Irizarry R, Peng RD. On time series analysis of public health and biomedical data. *Annu Rev Public Health*. 2006; 27:57-79.

67. Martins LC, Latorre Mdo R, Saldiva PH, Braga AL. Air pollution and emergency room visits due to chronic lower respiratory diseases in the elderly: an ecological time-series study in São Paulo, Brazil. *J Occup Environ Med*. 2002 Jul; 44 (7): 622-7.

- 
68. Martins MC, Fatigati FL, Vespoli TC, Martins LC, Pereira LA, Martins MA, Saldiva PH, Braga AL. Influence of socioeconomic conditions on air pollution adverse health effects in elderly people: an analysis of six regions in Sao Paulo, Brazil. *J Epidemiol Community Health*. 2004 ; Jan;58(1):41-6.
69. Doria F<sup>o</sup>, U. Introdução à Bioestatística: Para simples mortais. Editora: Negócio. 1999.
70. Conceição GMS, Saldiva PHN, Singer JM. *Rev. Bras. Epidemiol.*2001; 206, Vol. 4, Nº 3 .
71. Hastie TJ; Tibshiani RJ. *Generalized Additive Models. Monographs on Statistics and Applied Probability*. London, Chapman and Hall, 1995.
72. Conceição GMS. Métodos Estatísticos para Avaliação da Associação entre Poluição Atmosférica e Marcadores de Morbi-mortalidade na cidade de São Paulo e Aplicações [dissertação]. São Paulo:Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 1999.
73. Kleimbaum DG; Kupper L; Muller KE. *Applied Regression Analysis and Other Multivariate Methods*. Belmont Duxbury Press, 1988.
74. Lin CA. Efeitos da Poluição Atmosférica sobre a Morbidade Respiratória Aguda na População Infantil de São Paulo [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 1997.
75. Raloff J. Climate Protection Saves Lives Now. *Science News on line* [citado 31 de março de 2007]; disponível em [http://www.sciencenews.org/pages/sn\\_arc97/11\\_8\\_97/fob1.htm](http://www.sciencenews.org/pages/sn_arc97/11_8_97/fob1.htm).

- 
76. Martins MC, Fatigati FL, Véspoli TC, Martins LC, Pereira LA, Martins MA, Saldiva PH, Braga AL. Influence of socioeconomic conditions on air pollution adverse health effects in elderly people: an analysis of six regions in Sao Paulo, Brazil. *J Epidemiol Community Health*. 2004 Jan;58(1):41-6.
77. Zanobetti A; Schwartz J. Are diabetis more susceptible to the health effects of airborne particles?. *AM J Respir Crit Care Méd*.2001; 164:831-33 .
78. Lin CA, Pereira LAA, Conceição GMS, Kishi SH, Milani JR, Braga ALF, et al. Association between air pollution and ischemic cardiovascular emergency room visits. *Environ Res*.2003; vol. 92, p.57-63.
79. de Paula Santos U, Braga AL, Giorgi DM, Pereira LA, Grupi CJ, Lin CA, et al. Effects of air pollution on blood pressure and heart rate variability: a panel study of vehicular traffic controllers in the city of Sao Paulo, Brazil. *Eur Heart J*. 2005 Jan; 26(2):193-200.
80. Mann JK, Tager IB, Lurmann F, Segal M, Quesenberry CP Jr, Lugg MM, et al. Air pollution and hospital admissions for ischemic heart disease in persons with congestive heart failure or arrhythmia. *Environ Health Perspect* .2002; 110:1247-1252.
81. Zanobetti A, Schwartz J. *Environ Health Perspect*. Dec;110(12):1247-52, 2002. Air pollution and emergency admissions in Boston, MA. *J Epidemiol Community Health*. 2006 Oct; 60(10):890-5.
82. Becker A, Bos G, de Vegt F, Kostense PJ, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM, Stehouwer CD. Cardiovascular events in type 2 diabetes: comparison

- with nondiabetic individuals without and with prior cardiovascular disease: 10-year follow-up of the Hoorn Study. *Eur Heart J*. 2003 Aug; 24(15):1406-13.
83. Pereira LA, Loomis D, Conceição GM, Braga AL, Arcas RM, Kishi HS, Singer JM, Böhm GM, Saldiva PH. Association between air pollution and intrauterine mortality in São Paulo, Brazil. *Environ Health Perspect*. 1998 Jun; 106(6):325-9.
84. Peters A, Fröhlich M, Döring A, Immervoll T, Wichmann HE, Hutchinson WL, Pepys MB, Koenig W. Particulate air pollution is associated with an acute phase response in men; results from the MONICA-Augsburg Study. *Eur Heart J*. 2001 Jul; 22(14):1198-204.
85. Colombini MP. Exposição aguda ao material particulado total em suspensão proveniente de diferentes fontes e suas repercussões nas respostas inflamatórias, sistêmica e local em ratos [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2007.
86. Ewing DJ, Campbell IW, Burt AA, Clarke BF. Vascular reflexes in diabetic autonomic neuropathy. *Lancet*. 1973 Dec; 15;2(7842):1354-6.
87. Ewing DJ, Neilson JM, Travis P. Irregularities of R-R interval cycle length during 24 hour ECG tape recording. A new method for assessing cardiac parasympathetic activity. *Scott Med J*. 1984 Jan; 29(1):30-1.
88. Cheng TJ, Hwang JS, Wang PY, Tsai CF, Chen CY, Lin SH, Chan CC. Effects of concentrated ambient particles on heart rate and blood pressure in pulmonary hypertensive rats. *Environ Health Perspect*. 2003 Feb; 111(2):147-50.

89. Boulton AJM. Current and emerging treatments for the diabetic neuropathies. *Diabetes Rev.* 1999; 7;279-386
90. Schmid H. Impacto cardiovascular da neuropatia autonômica do diabetes mellitus. *Arq Bras Endocrinol Met.* 2007, 51/2: 232-243.
91. Freire CMV, Moura ALMT, Barbosa MM, Machado LJC, Nogueira AI, Oliveira Jr AR. Left Ventricle Diastolic Dysfunction in Diabetes:an update. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2007, 51/2: 168-175.

# Anexo 1



Universidade Federal de São Paulo  
Escola Paulista de Medicina

Comitê de Ética em Pesquisa  
Hospital São Paulo

São Paulo, 20 de maio de 2005.  
CEP 0199/05

Ilmo(a). Sr(a).

Pesquisador(a) MANOEL AMADOR PEREIRA FILHO

Co-Investigadores: Gleice Margarete S. Conceição, Alféio Luís Ferreira Braga, Marcos Abdo Arbex, João Roberto Ferreira Batalha, Sonia Perez Cendon Filha.

Disciplina/Departamento: Clínica Médica/Medicina da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo

Patrocinador: Recursos Próprios.

## PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA INSTITUCIONAL

Ref: Projeto de pesquisa intitulado: **"Influência do diabetes melitus nos efeitos da poluição atmosférica sobre as doenças cardiovasculares"**.

**CARACTERÍSTICA PRINCIPAL DO ESTUDO:** Observacional, retrospectivo.

**RISCOS ADICIONAIS PARA O PACIENTE:** Sem risco, sem procedimento invasivo.

**OBJETIVOS:** Avaliar a associação entre pacientes admitidos no pronto-socorro do HSP portadores de diabetes mellitus (DM) e doenças cardiovasculares e as variações das concentrações dos poluentes atmosféricos na cidade de SP no período de janeiro de 2001 a junho de 2004.

**RESUMO:** Serão levantados todos os atendimentos realizados no pronto socorro do HSP no período de janeiro de 2001 a julho de 2004 com diagnóstico de doenças cardiovasculares e diabetes mellitus. Serão analisadas duas faixas etárias de maior risco para doenças cardiovasculares e diabetes mellitus: 45 a 64 anos e 65 anos ou mais. Os dados relativos às medidas diárias dos principais poluentes (PM10, CO, NO2, SO2 e ozônio) serão obtidos através da CETESB, obtidas em estações fixas e automáticas. Através das 14 estações de monitoramento existentes no município de São Paulo, serão calculadas as médias diárias dos poluentes já citados para toda a cidade. Os valores diários para temperatura e umidade do ar serão coletados apenas no instituto astronômico e geofísico da USP, localizada no interior do Parque do Estado. A abordagem será pelo modelo "Case-crossover" no intuito de estudar a ocorrência dos efeitos morbidos agudos seguidos da exposição a agentes ambientais. A exposição do paciente no dia de ocorrência do evento é comparada com o período recente em que o paciente não apresentou o evento em estudo.

**FUNDAMENTOS E RACIONAL:** Estudo fundamentado, visando encontrar correlação entre condições atmosféricas com desencadeamento de eventos cardiovasculares e diabetes.

**MATERIAL E MÉTODO:** Estão descritos os parâmetros a serem analisados. Estudo retrospectivo.

**TCLE:** Não se aplica.

**DETALHAMENTO FINANCEIRO:** Estudo será patrocinado pela Disciplina de Clínica Médica da UNIFESP.

**CRONOGRAMA:** 18 meses.

**OBJETIVO ACADÊMICO:** Mestrado.

**ENTREGA DE RELATÓRIOS PARCIAIS AO CEP PREVISTOS PARA:** 15/5/2006 e 10/5/2007.

O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo **ANALISOU** e **APROVOU** o projeto de pesquisa referenciado.

1. Comunicar toda e qualquer alteração do projeto e termo de consentimento livre e esclarecido. Nestas circunstâncias a inclusão de pacientes deve ser temporariamente interrompida até a resposta do Comitê, após análise das mudanças propostas.
2. Comunicar imediatamente ao Comitê qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento do estudo.
3. Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes.

Atenciosamente,

**Prof. Dr. José Osmar Medina Pestana**

Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da  
Universidade Federal de São Paulo/ Hospital São Paulo