



# Poluição do ar ambiental: efeitos respiratórios

Ubiratan de Paula Santos<sup>1</sup>, Marcos Abdo Arbex<sup>2,3</sup>,  
Alfésio Luis Ferreira Braga<sup>3,4</sup>, Rafael Futoshi Mizutani<sup>5</sup>,  
José Eduardo Delfini Cançado<sup>6</sup>, Mário Terra-Filho<sup>7</sup>, José Miguel Chatkin<sup>8,9</sup>

1. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
2. Faculdade de Medicina, Universidade de Araraquara – UNIARA – Araraquara (SP) Brasil.
3. Núcleo de Estudos em Epidemiologia Ambiental, Laboratório de Poluição Atmosférica Experimental – NEEA-LPAE – Departamento de Patologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
4. Grupo de Avaliação de Exposição e Risco Ambiental, Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Universidade Católica de Santos – UNISANTOS – Santos (SP) Brasil.
5. Grupo de Doenças Respiratórias Ambientais, Ocupacionais e de Cessação de Tabagismo, Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
6. Faculdade de Ciências Médicas, Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
7. Departamento de Cardiopneumologia, Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
8. Disciplina de Medicina Interna/Pneumologia, Escola de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUCRS – Porto Alegre (RS), Brasil.
9. Hospital São Lucas, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUCRS – Porto Alegre (RS), Brasil.

Recebido: 25 julho 2020.

Aprovado: 6 dezembro 2020.

## RESUMO

A poluição do ar ambiental é um dos principais fatores de risco de morbidade e mortalidade global. Ela tem impacto direto na saúde humana, sendo responsável pelo aumento de incidência e de óbitos por doenças cardiorrespiratórias, neoplásicas e metabólicas; também contribui para o aquecimento global e para as consequentes alterações do clima associadas a eventos extremos e aos desequilíbrios ambientais. Nesta revisão, apresentamos artigos que evidenciam o impacto da exposição a diferentes fontes e tipos de poluentes do ar no sistema respiratório; apresentamos os efeitos agudos — como aumento de sintomas e no número de atendimentos em serviços de emergência, internações e óbitos — e crônicos — como o aumento da incidência de asma, DPOC e câncer de pulmão, assim como o declínio acelerado da função pulmonar. Também são apresentados e discutidos os efeitos da poluição atmosférica em populações mais suscetíveis e dos efeitos associados à realização de exercícios físicos em ambientes poluídos. Por fim, apresentamos os principais estudos brasileiros sobre o assunto. Os serviços de atenção à saúde e de prevenção de doenças devem ficar atentos a esse importante fator de risco para orientar indivíduos mais suscetíveis sobre medidas de proteção que possam facilitar seu tratamento, além de estimular a adoção de medidas ambientais que contribuam para a redução dessas emissões.

**Descritores:** Poluição do ar; Material particulado; Doenças respiratórias; Doença pulmonar obstrutiva crônica; Asma; Infecções respiratórias; Neoplasias pulmonares.

## INTRODUÇÃO

Um dos principais problemas do mundo atual é a poluição do ar, não apenas pelo impacto nas mudanças climáticas mas também na saúde pública e individual, sendo um importante fator de risco para o aumento da morbidade e mortalidade.

Embora a exposição à poluição do ar tenha registros que datam há mais de 20 séculos, até os conhecidos episódios de abrupta elevação de poluentes ocorridos no Vale do Meuse (Bélgica, 1930), em Donora (Pensilvânia, EUA, 1948) e, sobretudo, em Londres (Reino Unido, 1952), os estudos sobre os efeitos da exposição aos poluentes do ar estavam restritos aos ambientes de trabalho e às exposições a agentes tóxicos usados em guerras.<sup>(1)</sup> Foi a partir de meados do século passado que o tema passou a ser progressivamente estudado,<sup>(2)</sup> com o primeiro documento sobre os efeitos da poluição do ar na saúde, elaborado pela OMS e publicado em 1958, que recomendava a redução dos níveis de poluentes para a proteção à saúde.<sup>(3,4)</sup>

Estima-se que a poluição do ar foi globalmente responsável por cerca de 5 milhões de óbitos em 2017, 70% deles decorrentes da poluição do ar ambiental externa. A poluição do ar ambiental somada à intradomiciliar ocupa o quinto lugar entre os cinco mais relevantes fatores de risco para óbitos no mundo (Tabela 1).<sup>(5)</sup>

## POLUIÇÃO DO AR E PRINCIPAIS FONTES GERADORAS

As principais emissões de poluentes decorrem da atividade humana. Atualmente as principais fontes de poluição nos centros urbanos são os veículos automotivos e as indústrias.<sup>(6)</sup> Em alguns países, incluindo o Brasil, a principal fonte de poluição ambiental de origem não urbana decorre da queima de biomassa (cana-de-açúcar, pastos, cerrado e florestas). As emissões naturais, como tempestades de areias em grandes áreas desérticas, incêndios acidentais e ação de raios elétricos que podem gerar óxidos de nitrogênio (NOx), podem contribuir na geração de poluentes atmosféricos secundários.<sup>(6,7)</sup>

### Endereço para correspondência:

Ubiratan Paula Santos. Avenida Enéas de Carvalho Aguiar, 44, 8º andar, CEP 05403-900, São Paulo, SP, Brasil.  
Tel.: 55 11 2662-5191. Fax: 55 11 2661-5695. E-mail: pneubiratan@incor.usp.br  
Apoio financeiro: Nenhum.

Os poluentes são classificados em primários e secundários. Poluentes primários são aqueles emitidos diretamente para a atmosfera por indústrias, termoelétricas e veículos automotivos movidos por combustíveis. Entre eles, temos dióxido de enxofre (SO<sub>2</sub>); óxidos de nitrogênio (NO<sub>x</sub>: NO e NO<sub>2</sub>); material particulado (MP) — partículas totais em suspensão com diâmetro aerodinâmico inferior a 10 µm (MP<sub>10</sub>) e 2,5 µm (MP<sub>2,5</sub>) —; monóxido de carbono (CO); e, em alguns países, também são monitorados compostos orgânicos voláteis (COV) e metais. As partículas finas e ultrafinas, por possuírem maior relação superfície/massa e poderem ser transferidas para a circulação sistêmica, têm efeito mais expressivo.<sup>(8)</sup> Poluentes secundários são os formados a partir de reações químicas induzidas pela oxidação fotoquímica de COV, catalisada por NO<sub>x</sub>, que, na presença de raios ultravioleta provenientes da luz solar, dão origem a ozônio.<sup>(9)</sup> Outros poluentes secundários são formados por processo de nucleação e condensação de poluentes gasosos (NO<sub>2</sub> e SO<sub>2</sub>) e névoas ácidas, como NO<sub>x</sub> e MP secundário, formado por sulfatos e nitratos.<sup>(1,7,10)</sup>

A exposição à poluição do ar varia muito entre países, regiões, cidades e domicílios. Um estudo com base em dados de 2017 estima que, globalmente, 42% das pessoas foram expostas a MP fino (MP<sub>2,5</sub>) acima das

concentrações consideradas como com risco mínimo e 43% delas a ozônio.<sup>(5)</sup>

### IMPACTO NA SAÚDE

A maior parte de óbitos e anos perdidos ou vividos com incapacidade (*disability-adjusted life years*) globais secundários à poluição do ar decorre de doenças cardiopulmonares, câncer de pulmão e diabetes tipo 2 (Tabela 2).<sup>(5)</sup> Um estudo com o uso de uma nova abordagem<sup>(11)</sup> apresentou resultados superiores aos calculados pelos modelos da *Global Burden of Disease* (GBD)<sup>(12)</sup>: foram estimados 8,8 milhões de óbitos globais pelo primeiro estudo em 2015<sup>(11)</sup> contra 4,24 milhões pelo GBD,<sup>(12)</sup> além de uma redução da expectativa de vida da população global em 2,9 anos.<sup>(13)</sup> Estudos com as diferentes abordagens acima citadas estimaram em 52,3 mil<sup>(12)</sup> e em 102 mil<sup>(11)</sup> os óbitos associados à poluição do ar ambiental no Brasil em 2015, sendo esse o nono fator de risco para óbitos.<sup>(12)</sup>

#### Porque e como a poluição do ar tem impacto na saúde: mecanismos envolvidos nos efeitos respiratórios

Os danos provocados pelos poluentes particulados e gasosos dependem da concentração inalada, das defesas

**Tabela 1.** Principais fatores de risco e impacto na morbidade e mortalidade global em 2017 segundo *Global Burden of Disease 2017 Risk Factor Collaborators*.<sup>(5)</sup>

Fatores de risco	Óbitos × 1.000 (IC95%)	DALY × 1.000 (IC95%)	Ranking global
Dieta (todas as causas)	10.900 (10.100-11.700)	255.000 (234.000-274.000)	1
Hipertensão arterial	10.400 (9.400-11.500)	218.000 (198.000-237.000)	2
Tabagismo (ativo + ambiental + não fumado)	8.100 (7.800-8.420)	213.000 (201.000-227.000)	3
Glicemia de jejum elevada	6.530 (5.230-8.230)	171.000 (144.000-201.000)	4
Poluição do ar (total)	4.900 (4.400-5.400)	147.000 (132.000-162.000)	5
Poluição do ar ambiental (MP <sub>2,5</sub> )	2.940 (2.500-3.360)	83.000 (71.400-94.300)	
Poluição do ar ambiental (ozônio)	472 (177-768)	7.370 (2.740-12.000)	
Poluição do ar intradomiciliar	1.640 (1.400-1.930)	59.500 (50.800-68.900)	

MP<sub>2,5</sub>: material particulado fino < 2,5 µm de diâmetro aerodinâmico; DALY: *disability-adjusted life years* (soma dos anos de vida perdidos por óbitos e anos vividos com limitação/incapacidade). Nos óbitos e DALY relacionados à poluição, a soma dos impactos separados dos poluentes resulta ligeiramente maior do que quando se calcula o impacto conjunto.

**Tabela 2.** Estimativas de óbitos e carga de doenças associadas à poluição: dados globais para 2017 segundo *Global Burden of Disease 2017 Risk Factor Collaborators*.<sup>(5)</sup>

Poluentes e doenças	Poluição ambiental: MP <sub>2,5</sub>		Poluição intradomiciliar	
	Óbitos × 1.000 (IC95%)	DALY × 1.000 (IC95%)	Óbitos × 1.000 (IC95%)	DALY × 1.000 (IC95%)
DPOC <sup>a</sup>	1.105 (583-1.606)	23.070 (13.040-32.800)	362 (248-482)	9.370 (6.480-12.400)
Doença isquêmica cardíaca	977 (839-1.120)	21.900 (18.900-25.400)	410 (344- 490)	10.200 (8.450-12.100)
Doença isquêmica cerebral	445 (343-552)	10.510 (8.189-13.020)	231 (178-293)	5.761 (4.493-7.417)
Infecção respiratória	433 (343-527)	18.500 (14.400-23.400)	459 (367-552)	25.900 (20.300-31.300)
Câncer de pulmão	265 (183-351)	5.860 (4.050-7.730)	85 (60-113)	1.990 (1.410-2.640)
Diabetes tipo 2	184 (123-227)	10.500 (6.700-13.900)	92 (63-113)	4.750 (3.110-6.190)
Catarata	-	-	-	1.440 (732-2.250)
<b>Total</b>	<b>3.412 (2.677-4.168)</b>	<b>147.000 (132.000-162.000)</b>	<b>1.640 (1.400-1.930)</b>	<b>59.500 (50.800-68.900)</b>

MP<sub>2,5</sub>: material particulado fino < 2,5 µm de diâmetro aerodinâmico; DALY: *disability-adjusted life years* (soma dos anos de vida perdidos por óbitos e anos vividos com limitação/incapacidade). <sup>a</sup>Ozônio foi responsável por 472 mil (IC95%: 177-768 mil) óbitos e 7,37 milhões (IC95%: 2,74-12,00 milhões) de DALY.

do sistema respiratório e da solubilidade, no caso dos gases. Entre os possíveis mecanismos envolvidos nos efeitos cardiopulmonares estão a inflamação e o estresse oxidativo induzido por espécies reativas de oxigênio e nitrogênio (ERON) geradas pela inalação dos poluentes.<sup>(14,15)</sup> Estudos recentes sugerem um papel relevante da inalação de *environmentally persistent free radicals* (EPFR, radicais livres ambientalmente persistentes) produzidos pela combustão de catecóis, fenóis e hidroquinonas, que podem persistir no ar por até 21 dias.<sup>(16)</sup>

A inalação persistente ou por flutuações agudas de MP, O<sub>3</sub> e EPFR gera ERON, que desencadeiam e amplificam o processo inflamatório através da produção endógena de mais ERON. Se a produção de ERON supera as defesas antioxidantes, ocorre a ativação do complexo *mitogen-activated protein kinase* (MAPK, proteína quinase ativada por mitógeno), envolvido na ativação de fatores de transcrição nuclear, como NF- $\kappa$ B e AP-1, que estimulam a síntese de RNA e a produção de citocinas pró-inflamatórias IL-8 e TNF- $\alpha$ , bem como podem induzir a formação de adutos de DNA.<sup>(14,17)</sup> A

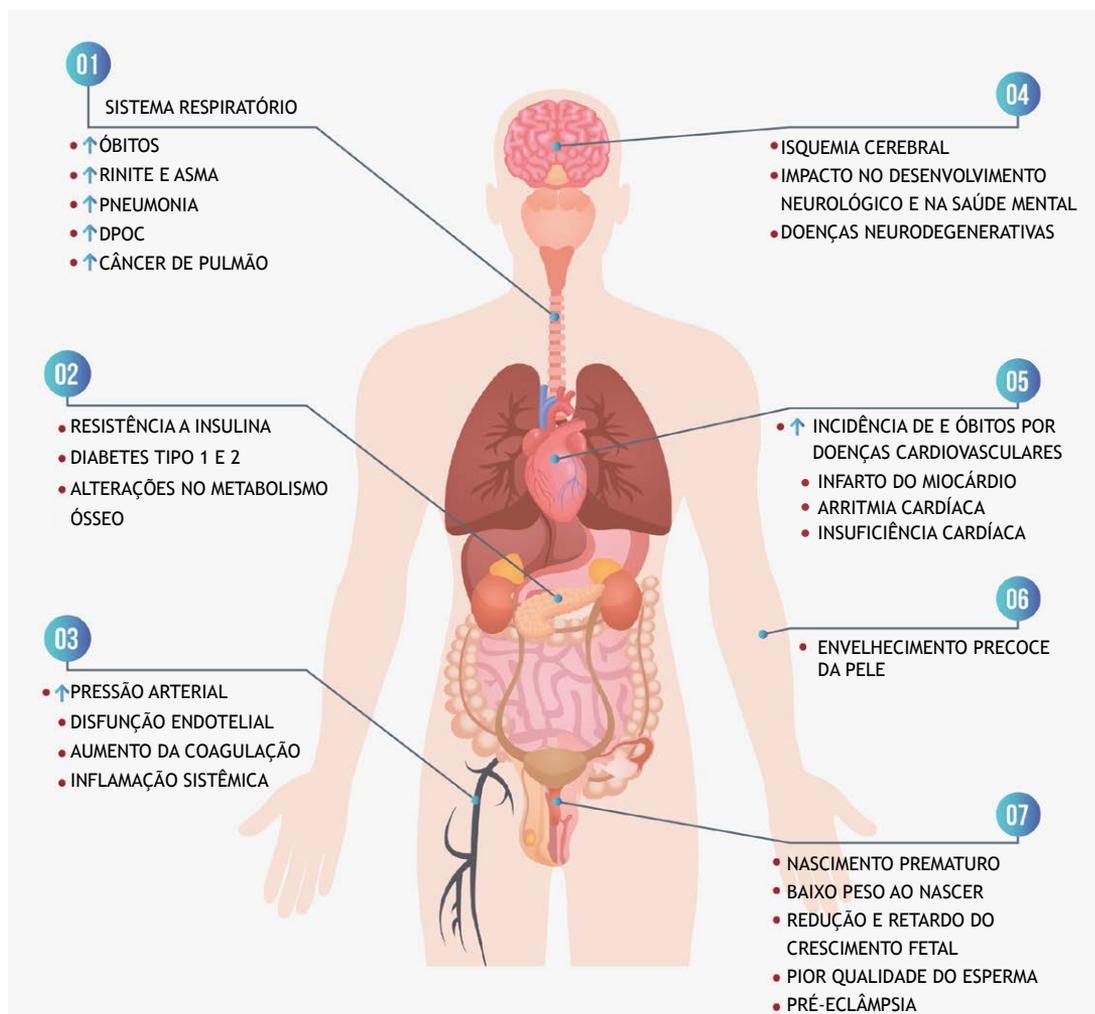
poluição do ar também tem sido associada a efeitos epigenéticos que, embora sejam potencialmente reversíveis sem a ocorrência de mutações, podem gerar alterações na expressão do DNA, potencializando os efeitos inflamatórios dos poluentes.<sup>(8)</sup>

A poluição do ar também tem sido associada à redução da função dos linfócitos T reguladores e aumento de IgE e da produção de linfócitos T CD4+ e CD8+, com maior estímulo à resposta Th2 aos estímulos por antígenos em ambientes com poluição, o que estaria associado a doenças como rinite e asma.<sup>(6,8)</sup>

### Poluição do ar: efeitos respiratórios

A poluição do ar está associada a diversos efeitos na saúde, além dos respiratórios (Figura 1). Efeitos respiratórios agudos são aqueles associados à exposição recente (horas ou dias), enquanto os crônicos são decorrentes de exposições prolongadas, geralmente superiores a 6 meses.

Os efeitos agudos apresentam uma consistente associação entre elevações dos níveis de poluentes e o aumento do número de consultas de emergência,



**Figura 1.** Representação das doenças e alterações associadas à poluição do ar. Adaptado de Peters et al.<sup>(26)</sup>

de admissões hospitalares e de óbitos, especialmente em indivíduos portadores de doenças respiratórias crônicas, crianças e idosos.<sup>(18)</sup> Um estudo envolvendo 112 cidades dos EUA encontrou um aumento de 1,68% na mortalidade por doenças respiratórias para cada elevação de 10 µg/m<sup>3</sup> na concentração de MP<sub>2,5</sub>.<sup>(19)</sup> Uma revisão sistemática e meta-análise de 110 estudos de séries temporais realizados em várias regiões do mundo revelou um aumento de 1,51% na mortalidade por doenças respiratórias associado a cada aumento de 10 µg/m<sup>3</sup> na concentração de MP<sub>2,5</sub>.<sup>(20)</sup> Além disso, um estudo realizado na América Latina<sup>(21)</sup> revelou um aumento de 2% no risco de mortalidade por doenças respiratórias e cardiovasculares a cada elevação de 10 µg/m<sup>3</sup> na concentração de MP<sub>2,5</sub>, em concordância com os resultados de estudos europeus e norte-americanos.

Os efeitos da exposição crônica têm sido associados a aumento da mortalidade geral por doenças respiratórias, aumento da incidência de asma e de DPOC, aumento da incidência e mortalidade por câncer de pulmão, redução da função pulmonar e déficit no desenvolvimento pulmonar em crianças.<sup>(22,23)</sup> Um dos primeiros estudos, realizado em seis grandes cidades dos EUA, revelou um risco 26% maior de morte por doenças cardiopulmonares entre moradores das cidades mais poluídas em relação às menos poluídas.<sup>(24)</sup> Esses achados foram confirmados em outros estudos, entre eles, um estudo prospectivo envolvendo 500 mil adultos dos 50 estados norte-americanos que revelou aumentos de 9% e 18% no risco de mortalidade para doenças cardiopulmonares e por câncer de pulmão, respectivamente, associados à elevação de 10 µg/m<sup>3</sup> na concentração de MP<sub>2,5</sub>.<sup>(25)</sup>

### Poluição e rinite

Um número crescente de estudos mostra uma associação entre poluição ambiental e aumento da incidência e de exacerbação de rinite. Autores sugerem que fatores genéticos, isoladamente, parecem não ser suficientes para justificar o aumento observado na prevalência e exacerbação de doenças alérgicas, em especial, eczema, rinite e asma. A exposição a MP<sub>10</sub> e MP<sub>2,5</sub> aparece como fator de grande impacto no aumento da prevalência dessas doenças, principalmente em crianças e adolescentes.<sup>(6,27)</sup>

### Poluição e asma

A exposição a poluentes como MP, NO<sub>2</sub>, ozônio e carbono, assim como ao tráfego de origem veicular, está associada com um maior número de exacerbações, hospitalizações e óbitos em pacientes asmáticos.<sup>(6,28,29)</sup>

Um dos primeiros estudos que avaliou os efeitos agudos da poluição do ar, que envolveu 3.676 crianças de 12 localidades no estado da Califórnia, EUA,<sup>(30)</sup> evidenciou que as crianças asmáticas expostas a NO<sub>2</sub>, MP<sub>10</sub> e MP<sub>2,5</sub> tiveram uma prevalência maior de sintomas respiratórios e necessidade maior de uso de medicação quando comparadas com crianças sem asma. A associação mais relevante foi com a exposição a NO<sub>2</sub>, com uma prevalência de sintomas 2,7 vezes

maior para cada aumento de 24 ppb do poluente no ar. Um estudo realizado na província de Hubei, China, com 4.454 indivíduos que morreram de asma entre 2013 e 2018 encontrou um aumento de 7%, 9% e 11% na mortalidade associado a MP<sub>2,5</sub>, O<sub>3</sub> e NO<sub>2</sub>, respectivamente.<sup>(31)</sup>

Nos últimos anos estudos têm revelado que a poluição do ar também está associada ao aumento da incidência de asma, principalmente em crianças e adolescentes,<sup>(6,23,32-34)</sup> com dados menos robustos em adultos.<sup>(35,36)</sup> Um dos primeiros estudos prospectivos, também realizado na Califórnia, evidenciou a associação entre a exposição crônica ao ozônio e o aumento da incidência de asma.<sup>(37)</sup> Outro estudo avaliou a incidência global de asma associada à poluição do ar. Para o ano de 2015 foram estimados 4 milhões de casos novos de asma (13% da incidência global) associados à exposição a NO<sub>2</sub> em crianças e jovens com idade inferior a 18 anos, 150 mil deles no Brasil e Paraguai (dados agregados).<sup>(38)</sup> Em adultos, um estudo na Austrália mostrou que indivíduos expostos a NO<sub>2</sub> por pelo menos 5 anos e moradores a menos de 200 m de vias de tráfego tiveram um maior risco de desenvolvimento de asma e de declínio acentuado da função pulmonar.<sup>(39)</sup>

### Poluição e DPOC

Desde a década de 1990 estudos epidemiológicos evidenciam uma associação entre a poluição do ar e eventos respiratórios agudos em indivíduos com DPOC, com aumento do número de exacerbações, consultas de emergência, internações e óbitos.<sup>(40)</sup> Um dos primeiros estudos, que avaliou internações hospitalares secundárias à exacerbação da DPOC associadas à exposição a poluentes, observou que, para cada aumento de 10 µm/m<sup>3</sup> de MP<sub>10</sub>, houve um acréscimo de 2,5% nas admissões hospitalares. Um estudo recente<sup>(41)</sup> envolvendo 303.887 indivíduos no Reino Unido revelou que um aumento de 5 µg/m<sup>3</sup> na concentração de MP<sub>2,5</sub> esteve associado à redução no VEF<sub>1</sub> e na CVF de 83 mL e 62 mL, respectivamente, assim como ao aumento na prevalência de DPOC de 52%.

Estudos mais recentes sugerem que a exposição a poluentes esteja associada ao aumento da incidência de DPOC.<sup>(23,41)</sup> Um estudo de coorte realizado na Noruega envolvendo 57 mil indivíduos encontrou um aumento de 8% na incidência de DPOC associado à elevação de 5,8 µg/m<sup>3</sup> na concentração de NO<sub>2</sub>.<sup>(42)</sup> Outro estudo de coorte recém-publicado,<sup>(43)</sup> envolvendo 7.071 indivíduos em seis regiões metropolitanas nos EUA entre 2000 e 2018, encontrou aumentos na porcentagem de áreas de enfisema pulmonar, avaliadas por TCAR, associados à exposição a O<sub>3</sub>, MP<sub>2,5</sub>, NO<sub>x</sub> e partículas de carbono. Um estudo que analisou dados de 2017 estimou em 1,1 milhão os óbitos globais por DPOC atribuídos à poluição do ar,<sup>(5)</sup> representando 34,6% de todos os óbitos pela doença naquele ano.<sup>(44)</sup>

### Poluição e função pulmonar

Nos últimos anos têm se acumulado evidências dos efeitos da poluição do ar na função pulmonar,

confirmando achados de estudos mais antigos.<sup>(45,46)</sup> Os efeitos da poluição aparentam ser mais expressivos durante os primeiros anos de vida, inclusive no período intrauterino. Jedrychowski et al.<sup>(47)</sup> avaliaram a exposição materna a  $MP_{2,5}$  durante o segundo trimestre de gestação e encontraram valores menores de  $VEF_1$  e CVF (diferenças de 87 mL e 91 mL, respectivamente) aos 5 anos de idade em crianças cujas mães foram mais expostas a  $MP_{2,5}$ . Na cidade de Guangzhou, China, um estudo em áreas muito poluídas (média anual de  $MP_{10}$  entre 80 e 96  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) mostrou que níveis mais altos de poluição estão associados à redução no ritmo de crescimento de  $FEF_{25-75\%}$  e  $VEF_1$  em meninos.<sup>(48)</sup>

Um estudo prospectivo<sup>(49)</sup> que acompanhou crianças dos 10 aos 18 anos em 12 cidades da Califórnia encontrou uma redução no crescimento total de  $VEF_1$  associada a  $MP_{2,5}$ ,  $NO_2$ , vapores ácidos e partículas de carbono. A proporção de jovens que, aos 18 anos, apresentou  $VEF_1$  menor do que 80% do valor previsto foi 4,9 vezes maior (prevalência de 7,9%) nas comunidades com os maiores níveis de  $MP_{2,5}$  em comparação com aqueles nas comunidades com os menores níveis.

Um estudo realizado na cidade de São Paulo (SP) com taxistas e controladores de tráfego revelou que a exposição a altos níveis  $MP_{2,5}$  esteve associada à redução de  $VEF_1$  e CVF de forma não significativa, mas houve um aumento significativo do  $FEF_{25-75\%}$ , sugerindo possíveis alterações intersticiais decorrente da exposição aos poluentes.<sup>(50)</sup>

### Poluição e infecções respiratórias

A exposição aos poluentes do ar aumenta o risco de infecções de vias aéreas superiores e inferiores. A exposição a MP foi responsável por 433 mil óbitos globais por infecções respiratórias em 2017, acometendo principalmente crianças e idosos.<sup>(5)</sup> Uma revisão sistemática estimou um aumento de 12% no risco de pneumonia em crianças para cada aumento médio anual de 10  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  na concentração de  $MP_{2,5}$ .<sup>(51)</sup> Em concordância, uma revisão sistemática e meta-análise utilizando seis coortes europeias e envolvendo 16 mil crianças evidenciou um aumento no risco de pneumonia em até 30% associado à exposição a  $NO_2$ .<sup>(35)</sup>

Estudos atuais têm sugerido um possível efeito da poluição como fator contribuinte para a difusão do SARS-CoV-2 (COVID-19). Um estudo realizado na Itália revelou que as cidades que apresentavam concentrações de poluentes mais elevadas antes da epidemia apresentaram uma acelerada difusão do vírus, além de um maior número de infectados, com relação a cidades menos poluídas.<sup>(52,53)</sup> Um estudo recém publicado que caracterizou, com uso de satélites, a concentração global de  $MP_{2,5}$  e a fração antropogênica da mesma, estimou que a exposição a MP teria contribuído com 15% (IC95%: 7-33%) da mortalidade global por COVID-19, sendo um importante cofator para o aumento do risco de morbidade e mortalidade por essa doença.<sup>(54,55)</sup>

### Poluição e câncer de pulmão

A Agência Internacional de Pesquisa sobre Câncer considera a poluição do ar ambiental cancerígena para a espécie humana, pois aumenta o risco de câncer de pulmão.<sup>(56)</sup> Embora também tenha sido encontrada uma associação positiva entre a exposição a esse tipo de poluição e câncer de bexiga, até o momento não foi estabelecida uma relação causal. Dados globais<sup>(5)</sup> estimaram a ocorrência de 2,16 milhões de casos novos e de 1,88 milhão de óbitos por câncer de pulmão em 2017, que é a primeira causa de óbitos por neoplasia em homens e a terceira em mulheres. Estima-se que 14% (n = 265 mil) dos óbitos por câncer de pulmão sejam atribuídos à poluição do ar ambiental,<sup>(5)</sup> fração que varia de 1% a 25% entre os países. O risco médio para o desenvolvimento de câncer de pulmão varia, entre os estudos, de 20-30% em relação a um aumento na concentração de 10  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  de  $MP_{10}$  e de 5  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  na de  $MP_{2,5}$ .<sup>(56,57)</sup>

A poluição do ar pode induzir efeitos genotóxicos que incluem a formação de adutos, quebras de fitas e danos nas bases de DNA por oxidação, mutações genéticas, danos cromossômicos em células somáticas, mutações gaméticas e transformação oncogênica. Estudos epidemiológicos moleculares em humanos revelam associações entre as frequências de danos no DNA (como adutos em linfócitos) e danos citogenéticos (translocações cromossômicas e micronúcleos) e exposições a MP e/ou hidrocarbonetos aromáticos policíclicos carcinogênicos. Os múltiplos efeitos comprovados dão plausibilidade para a associação entre poluição do ar e desenvolvimento de câncer de pulmão através de efeito direto, bem como para o desenvolvimento do tumor via estresse oxidativo e inflamação persistente.<sup>(56)</sup>

### Poluição e exercícios físicos

A baixa atividade física é um importante fator de risco para morte e foi associada a 1,26 milhão de óbitos em 2017. A realização regular de exercícios de intensidade leve a moderada contribui para reduzir ou retardar o surgimento de doenças crônicas em até 10 anos.<sup>(58)</sup>

Realizar exercícios físicos em ambientes com ar poluído pode trazer consequências para a saúde em populações suscetíveis, como crianças, idosos e indivíduos com doenças crônicas, além de piorar o desempenho físico em atletas.<sup>(59,60)</sup> Um estudo realizado na Califórnia<sup>(61)</sup> em comunidades com elevada concentração de ozônio encontrou um risco 3,3 vezes maior de desenvolvimento de asma em crianças que praticavam três ou mais tipos de esportes por semana quando comparadas a crianças que não praticavam exercícios. A realização de atividades esportivas não teve efeito nas cidades com baixa concentração de ozônio.

Em indivíduos saudáveis, os efeitos respiratórios da poluição do ar parecem ser poucos expressivos.<sup>(62)</sup> Um estudo realizado em Londres, Reino Unido,<sup>(63)</sup> comparou a evolução da função pulmonar e marcadores inflamatórios no escarro de adultos asmáticos durante caminhadas de 2 h em um parque e em uma via de

elevado tráfego de veículos. Os indivíduos com asma apresentaram um declínio significativo da função pulmonar e um aumento de marcadores inflamatórios quando caminharam em uma via de alto tráfego.<sup>(63)</sup> Um estudo com o mesmo desenho que comparou indivíduos saudáveis, indivíduos com DPOC e indivíduos com doença coronariana estável revelou que todos os grupos apresentavam ganho na função pulmonar com a caminhada de 2 h no ambiente do parque, ganho que era perdido ou reduzido quando caminhavam na via pública com alto tráfego de veículos.<sup>(59)</sup> Estudos em humanos<sup>(59)</sup> e com uso de modelos matemáticos<sup>(64,65)</sup> evidenciaram que, para indivíduos hígidos e mesmo para indivíduos com doenças crônicas, a realização de exercícios leves a moderados em ambientes poluídos, ainda que acima dos valores de referência preconizados pela OMS,<sup>(7)</sup> tem efeitos benéficos que se sobrepõem aos decorrentes da inalação de uma carga maior de poluentes. Portanto, o balanço dos estudos sugere ser mais benéfica a realização de exercícios físicos leves a moderados mesmo em locais poluídos.<sup>(8,60,64,65)</sup>

### Outros acometimentos pulmonares

Estudos recentes têm evidenciado uma associação entre exposição à poluição do ar e apneia do sono,<sup>(8)</sup> maior risco de bronquiolite obliterante e de óbitos em indivíduos submetidos a transplante de pulmão<sup>(66)</sup> e maior risco de progressão de doença pulmonar intersticial.<sup>(67)</sup>

## POPULAÇÕES SUSCETÍVEIS/VULNERÁVEIS

Fatores intrínsecos e extrínsecos aumentam a vulnerabilidade e/ou a suscetibilidade dos indivíduos aos efeitos adversos dos poluentes aéreos. Além da idade, são mais vulneráveis os portadores de doenças crônicas, como asma, DPOC, fibroses pulmonares, arritmias, hipertensão, doenças isquêmicas do coração, diabetes, doenças autoimunes e obesidade.<sup>(8,68)</sup>

Indivíduos com piores condições socioeconômicas apresentam maior vulnerabilidade, uma vez que tendem a ser expostos por maior tempo no trajeto para o trabalho e a viver mais próximos a áreas industriais. Adicionalmente, vivem em residências com grande aglomeração, sem áreas verdes apropriadas, e consomem dietas mais pobres em frutas e vegetais, ricos em antioxidantes.<sup>(8,68)</sup>

### Gestantes

A exposição a poluentes do ar durante a gestação pode comprometer o desenvolvimento fetal e ser causa de restrição de crescimento intrauterino, prematuridade, baixo peso ao nascer, anomalias congênicas e óbito intrauterino e perinatal.<sup>(8,69)</sup>

A intensa proliferação celular, a imaturidade fisiológica, o acelerado desenvolvimento de órgãos e as mudanças no metabolismo aumentam a suscetibilidade do feto à inalação dos poluentes aéreos pela mãe, e esta, por sua vez, pode ter seu sistema respiratório comprometido pela ação dos poluentes e, com isso, afetar o transporte

de oxigênio e de nutrientes através da placenta. A exposição a altas concentrações de MP está associada a inflamação placentária, invasão anormal trofoblástica e diminuição da angiogênese placentária, impactando o desenvolvimento fetal.<sup>(69)</sup>

### Crianças

No mundo, 93% das crianças vivem em ambientes nos quais as concentrações dos poluentes aéreos estão acima das preconizadas pela OMS.<sup>(70)</sup> Essa organização estima que uma em cada quatro mortes de crianças abaixo de 5 anos esteja relacionada direta ou indiretamente a riscos ambientais.<sup>(70)</sup> Análises globais para 2015 estimaram em 727 mil o número de óbitos por infecções respiratórias em crianças com até 5 anos de idade decorrentes da exposição à poluição do ar ambiental.<sup>(71)</sup> As crianças apresentam maior ventilação minuto, metabolismo basal acelerado e maior atividade física, além de permanecerem por mais tempo em ambientes externos.

O sistema imunológico ainda não totalmente desenvolvido aumenta a suscetibilidade às infecções respiratórias.<sup>(8,70)</sup> No útero, os fetos podem ser afetados pelos poluentes inalados pela mãe, o que pode ter consequências na saúde durante a vida adulta, como maior risco de asma.<sup>(8,70,72)</sup>

### Idosos

A população idosa está em crescimento devido ao aumento da expectativa de vida e à constante queda na taxa de natalidade. Em 2013, a proporção de idosos com 80 anos ou mais era de 14% da população mundial.

Os idosos são suscetíveis aos efeitos adversos da exposição aos poluentes atmosféricos por apresentarem um sistema imunológico menos eficiente (imunossenescência) e progressivo declínio na função pulmonar, que pode levar a limitação aos exercícios físicos. Wu et al.,<sup>(73)</sup> em um estudo realizado em Pequim, China, observaram um maior aumento de internações hospitalares por pneumonias associadas à poluição do ar em idosos quando comparados com grupos mais jovens. Um estudo de coorte realizado nos EUA<sup>(74)</sup> com dados do Medicare mostrou que, entre 2000 e 2012, exposições agudas a MP fino e ozônio nas estações mais quentes do ano (primavera e verão) estavam associadas a um aumento do risco de morte por todas as causas entre os idosos. O mesmo efeito foi observado mesmo em dias com concentrações abaixo dos limites de qualidade do ar adotado pela Agência de Proteção Ambiental.

### Suscetibilidade genética

A produção de radicais livres e a indução da resposta inflamatória pelos poluentes no sistema respiratório pode ser neutralizada por substâncias antioxidantes presentes na camada fluida de revestimento do epitélio respiratório — glutathione S-transferase (GST), superóxido dismutase, catalase, tocoferol, ácido ascórbico e ácido úrico — capazes de reduzir a ocorrência de estresse oxidativo e que representam

a primeira linha de defesa contra os efeitos adversos dos poluentes. Polimorfismos de genes responsáveis pelo controle do estresse oxidativo (*NQO1*, *GSTM1* e *GSTP1*) e de genes inflamatórios (*TNF*) modificam a presença e intensidade dos sintomas respiratórios e alteram a função pulmonar e o risco de desenvolvimento de asma em resposta aos poluentes.<sup>(75)</sup>

Entre os elementos antioxidantes presentes no epitélio respiratório, a família da GST é considerada uma das mais importantes, sendo representada por três classes principais de enzimas: *GSTM1*, *GSTP1* e *GSTT1*.<sup>(76)</sup> Polimorfismos em genes que codificam as enzimas da família GST podem alterar a expressão ou a função das mesmas no tecido pulmonar, resultando em diferentes respostas à inflamação e ao estresse oxidativo e, conseqüentemente, em uma suscetibilidade maior aos efeitos adversos dos poluentes aéreos.<sup>(76)</sup> Um estudo realizado por Prado et al.<sup>(77)</sup> encontrou uma perda acentuada da função pulmonar em cortadores de cana expostos à poluição do ar que apresentavam deleção dos genes *GSTM1* e *GSTT1*.

Estudos também têm revelado o efeito epigenético da exposição ao MP, que pode se sobrepor à suscetibilidade genética. A desregulação epigenética, particularmente alterações na metilação do DNA induzida pelo MP, tanto em glóbulos brancos quanto em células de vários tecidos, parece contribuir para os efeitos na saúde associados à poluição do ar.<sup>(23)</sup>

## BRASIL: ESTUDOS RELEVANTES SOBRE OS EFEITOS DA POLUIÇÃO DO AR

Desde o final dos anos 1970 os efeitos dos poluentes do ar, tanto os de origem veicular e industrial quanto os decorrentes da queima de biomassa, passaram a ser estudados de maneira sistemática no Brasil.

### Poluição do ar por queima de combustíveis fósseis

Nos últimos 30 anos foram identificados 170 artigos brasileiros publicados sobre o tema. A partir de 1975, o Laboratório de Poluição Atmosférica Experimental do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em São Paulo (SP), desenvolveu estudos experimentais e epidemiológicos para avaliar os efeitos adversos da exposição aos poluentes do ar. O primeiro estudo expôs ratos ao ar ambiente da cidade de São Paulo e ao da cidade de Atibaia, cidade no mesmo estado de São Paulo que cujo ar, na época, era considerado mais limpo. Após 6 meses de exposição, houve alteração das propriedades reológicas do muco, destruição de cílios e, conseqüentemente, maior colonização do epitélio respiratório por bactérias, que levaram à morte de 50% dos ratos expostos ao ar da cidade de São Paulo.<sup>(78)</sup> Paralelamente, utilizando modelos de estudos ecológicos de série de tempo, mostrou-se que o aumento diário na concentração de  $\text{NO}_x$  estava associado ao aumento da mortalidade de crianças com até 5 anos por doenças respiratórias na cidade

de São Paulo.<sup>(79)</sup> Outro estudo do grupo mostrou que, em autópsias de moradores de Guarulhos (SP), área altamente poluída na época do estudo, os pulmões apresentavam danos histopatológicos mais evidentes do que os de moradores das cidades de Ourinhos e Ribeirão Preto, também localizadas no estado de SP mas muito menos poluídas, mesmo após controle para tabagismo.<sup>(80)</sup>

Em outro estudo, ratos foram expostos a inalações com diferentes concentrações de MP fino e, mesmo naqueles expostos a baixas concentrações, verificou-se a ocorrência de estresse oxidativo, inflamação e dano tecidual pulmonar.<sup>(81)</sup>

Estudos ecológicos de séries de tempo mostraram associações entre aumento nos atendimentos em serviços de emergências de crianças com doenças respiratórias e aumento da poluição do ar<sup>(82)</sup>; entre aumento das internações hospitalares por doenças respiratórias em crianças e adolescentes e aumento nas concentrações de  $\text{MP}_{10}$  e  $\text{SO}_2$ <sup>(83)</sup>; e de aumento de atendimentos de emergência por pneumonia e gripe<sup>(84)</sup> e por asma e DPOC<sup>(85,86)</sup> em adultos com o aumento da poluição do ar.

Um estudo realizado em trabalhadores expostos ao ar ambiente na cidade de São Paulo (SP) revelou que, entre aqueles expostos aos maiores níveis de poluição, havia uma redução da CVF quando comparados aos menos expostos.<sup>(50)</sup> No Quadro 1 podem ser visualizados estudos brasileiros relevantes que avaliaram o impacto respiratório da poluição urbana.

### Poluição do ar por queima de biomassa

Nos últimos 20 anos estudos brasileiros vêm avaliando os impactos dos incêndios florestais (principalmente na Amazônia brasileira) e da queima da cana-de-açúcar durante a pré-colheita (principalmente no estado de São Paulo) na saúde da população exposta (Quadro 2).

Estudos realizados em áreas urbanas localizadas em regiões produtoras de cana-de-açúcar no estado de São Paulo mostraram que, durante o período da queima da cana-de-açúcar, ocorreram aumentos no número de terapia por inalação<sup>(87)</sup> e de atendimentos por pneumonias<sup>(88)</sup> nos serviços de emergência, além de aumento de hospitalizações de idosos e crianças por todas as doenças respiratórias,<sup>(89)</sup> especificamente por asma.<sup>(90)</sup> Na cidade de Monte Aprazível (SP), houve maior prevalência de rinites e diminuição da função pulmonar em crianças no período de queima da cana-de-açúcar.<sup>(91)</sup> Outro estudo revelou que, durante o trabalho de colheita manual da cana queimada, os trabalhadores apresentaram exacerbação de sintomas respiratórios, redução da função pulmonar, redução de atividade das enzimas antioxidantes e aumento dos marcadores de estresse oxidativo.<sup>(77)</sup> Em outro grupo de cortadores de cana-de-açúcar observou-se, durante os períodos de queima, comprometimento nas propriedades do muco e no *clearance* mucociliar nasal.<sup>(92)</sup>

**Quadro 1.** Principais estudos brasileiros sobre poluição do ar, predominantemente de origem veicular e industrial, e doenças respiratórias.

Autores	População e local	Desfecho	Exposição	Resultados
Sobral <sup>(100)</sup>	Crianças na cidade de São Paulo (SP)	Doenças respiratórias	Poluição do ar	Aumento das doenças respiratórias em áreas mais poluídas
Saldiva et al. <sup>(78)</sup>	Ratos em São Paulo e Atibaia (SP)	Alterações de aparelho mucociliar	Ar ambiental nas duas cidades	Alterações de muco e dos cílios e maior mortalidade por doenças respiratórias na cidade de São Paulo
Saldiva et al. <sup>(79)</sup>	Crianças com até 5 anos na cidade de São Paulo	Mortes por doenças respiratórias	Poluentes primários medidos	NOx associado a aumento da mortalidade
Saldiva et al. <sup>(101)</sup>	Idosos > 65 anos na região metropolitana de São Paulo	Mortes por doenças respiratórias	MP <sub>10</sub> , NO <sub>x</sub> , SO <sub>2</sub> e CO	Aumento de óbitos associados à elevação dos poluentes do ar
Souza et al. <sup>(80)</sup>	Necropsia em indivíduos mortos por morte violenta. Tabagistas em Ourinhos (média, 31 anos) e não tabagistas em Guarulhos (média, 26 anos)	Alterações histopatológicas pulmonares	Tabaco e poluição do ar	Danos pulmonares comparados entre não fumantes da cidade mais poluída (Guarulhos) e fumantes da menos poluída (Ourinhos)
Lin et al. <sup>(82)</sup>	Crianças e adolescentes na cidade de São Paulo	Atendimentos de emergência	Poluentes do ar medidos	Aumentos nos atendimentos associados a MP <sub>10</sub> e O <sub>3</sub>
Braga et al. <sup>(83)</sup>	Crianças com até 12 anos na cidade de São Paulo	Internações hospitalares por doenças respiratórias	MP <sub>10</sub> , SO <sub>2</sub> , NO <sub>2</sub> , CO e O <sub>3</sub>	Associação entre internações e poluentes do ar
Braga et al. <sup>(102)</sup>	Idade até 19 anos na cidade de São Paulo	Internações hospitalares por doenças respiratórias	MP <sub>10</sub> , SO <sub>2</sub> , NO <sub>2</sub> , CO e O <sub>3</sub>	Maior risco em crianças ≤ 2 anos e adolescentes de 14 a 19 anos
Conceição et al. <sup>(103)</sup>	Crianças com até 5 anos na cidade de São Paulo	Mortes por doenças respiratórias	Poluentes primários e secundários	Aumento da mortalidade associado a aumentos de CO, SO <sub>2</sub> e MP <sub>10</sub>
Martins et al. <sup>(104)</sup>	Idosos na cidade de São Paulo	Mortes por doenças respiratórias	Poluentes primários e secundários	MP <sub>10</sub> associado a aumento das mortes, mais mortes naqueles com pior condição socioeconômica
Mauad et al. <sup>(105)</sup>	Ratos na cidade de São Paulo	Desenvolvimento pulmonar	Poluição do ar	Exposição a MP e redução de volumes inspiratórios e expiratórios pulmonares
Arbex et al. <sup>(86)</sup>	Adultos e idosos na cidade de São Paulo	Atendimentos de emergência	Poluentes do ar	Aumento de atendimentos de idosos e mulheres
Riva et al. <sup>(81)</sup>	Ratos em estudo experimental	Alterações inflamatórias no pulmão	MP fino inalado	Baixas concentrações de MP <sub>2,5</sub> induzem estresse oxidativo e inflamação no pulmão
Santos et al. <sup>(50)</sup>	Trabalhadores expostos ao ar ambiente	Função pulmonar	Exposição individual a MP <sub>2,5</sub>	Redução da CVF e aumento do FEF <sub>25-75%</sub>
Gouveia et al. <sup>(106)</sup>	Todas as idades e menores de 5 anos	Internação hospitalar por doenças respiratórias	MP <sub>10</sub>	Aumento das internações em todas as idades e em < de 5 anos
de Barros Mendes Lopes et al. <sup>(107)</sup>	Ratos: exposição na gestação e após nascimento (SP)	Formação e crescimento pulmonar	MP <sub>2,5</sub>	Expostos com menor número de alvéolos e redução da função pulmonar quando adultos

MP<sub>10</sub>: material particulado com diâmetro aerodinâmico inferior a 10 µm; MP<sub>2,5</sub>: material particulado com diâmetro aerodinâmico inferior a 2,5 µm; e NO<sub>x</sub>: óxidos de nitrogênio.

As emissões provenientes das queimadas na região amazônica podem ser transportadas a longas distâncias e, além de afetar globalmente o clima,<sup>(93)</sup> podem impactar a saúde de crianças e de idosos.<sup>(94,95)</sup> Estudos

realizados no estado de Mato Grosso mostraram que o aumento da exposição ao MP contribuiu para o aumento de internações de crianças menores de 5 anos por doenças respiratórias<sup>(96)</sup> e redução aguda do PFE.<sup>(97)</sup>

**Quadro 2.** Principais estudos brasileiros sobre poluição do ar, originada principalmente por queima de biomassa, e doenças respiratórias.

Autores	População e local	Desfecho	Exposição	Resultados
Arbex et al. <sup>(87)</sup>	População na cidade de Araraquara (SP)	Uso de medicação pela população (inaloterapia)	PTS	Aumento do número de inalações durante o período da queima de cana
Cançado et al. <sup>(89)</sup>	Crianças e idosos em Piracicaba (SP)	Hospitalização por doenças respiratórias	MP <sub>2,5</sub> , MP <sub>10</sub>	Aumento das internações nos dias mais poluídos. Efeitos maiores no período da queima de cana-de-açúcar
Arbex et al. <sup>(90)</sup>	População na cidade de Araraquara (SP)	Hospitalização por asma	PTS	Internações aumentam nos dias mais poluídos e no período de queima da cana-de-açúcar. Internações 50% maiores no período da queima
do Carmo et al. <sup>(94)</sup>	Crianças e idosos em Alta Floresta (MT)	Atendimento ambulatorial por doenças respiratórias	PM <sub>2,5</sub> de queima de floresta	Aumento de consultas de crianças, mas não de idosos
Ignotti et al. <sup>(95)</sup>	Crianças e idosos em microrregiões da Amazônia brasileira	Hospitalização por doenças respiratórias em todas as faixas etárias	MP <sub>2,5</sub> acima de 80 µg/m <sup>3</sup>	Aumento de internações em crianças e idosos
Rodrigues et al. <sup>(108)</sup>	Idosos na Amazônia brasileira	Internação por asma	Período seco vs. chuvoso	Internações no período seco três vezes maiores do que no período chuvoso
Riguera et al. <sup>(91)</sup>	Escolares entre 10 e 14 anos em Monte Aprazível (SP)	Sintomas de asma e rinite, PFE em escolares entre 10 e 14 anos	MP <sub>2,5</sub> e carbono negro	Aumento de sintomas de asma e rinite. Rinite mais prevalente no período de queima de cana-de-açúcar. Redução do PFE
Goto et al. <sup>(92)</sup>	Cortadores de cana-de-açúcar, Cerquilha (SP)	Clearance mucociliar	Queima da cana-de-açúcar	Comprometimento do clearance e alterações das propriedades do muco
Prado et al. <sup>(77)</sup>	Cortadores de cana-de-açúcar e moradores da região de Mendonça (SP)	Função pulmonar, sintomas respiratórios, marcadores de estresse oxidativo	Queima de cana-de-açúcar	Piora da função pulmonar, aumento de sintomas respiratórios e estresse oxidativo no período da safra
Silva et al. <sup>(96)</sup>	Crianças e idosos em Cuiabá (MT)	Internação hospitalar	MP <sub>2,5</sub>	Aumento de internações em crianças, mas não em idosos
Arbex et al. <sup>(88)</sup>	População na cidade de Araraquara (SP)	Atendimento em emergência por pneumonia	PTS	Maior e mais robusto no período da queima de cana de açúcar
Jacobson et al. <sup>(97)</sup>	Escolares entre 6 e 15 anos em Tangará da Serra (MT)	Função pulmonar em crianças e adolescentes	MP <sub>10</sub> e MP <sub>2,5</sub>	Redução do PFE
Mazzoli-Rocha et al. <sup>(98)</sup>	Ratos, São Paulo e Araraquara (SP)	Resistência, elasticidade e inflamação pulmonar	Instilação repetida de MP	MP da queima da cana-de-açúcar é mais tóxico que o de origem veicular
de Oliveira Alves et al. <sup>(109)</sup>	Células pulmonares, Amazônia	Toxicidade celular	MP durante queima na floresta amazônica	Aumento de espécies reativas, citocinas inflamatórias, dano ao DNA, apoptose e necrose

PTS: partículas totais em suspensão; MP<sub>10</sub>: material particulado com diâmetro aerodinâmico inferior a 10 µm; e MP<sub>2,5</sub>: material particulado com diâmetro aerodinâmico inferior a 2,5 µm.

Em um estudo experimental em camundongos, instilou-se repetidamente na narina dos animais MP de diferentes origens, e demonstrou-se que as partículas de biomassa foram mais tóxicas do que às de origem do tráfego veicular.<sup>(98)</sup>

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A poluição do ar ambiental atinge bilhões de indivíduos diariamente em todo mundo, com grande impacto na morbidade e mortalidade, além de contribuir com o aquecimento global.

A presença de doenças crônicas sistêmicas aumenta a suscetibilidade dos indivíduos aos efeitos adversos dos poluentes, que podem se manifestar desde as formas mais leves até o óbito, no caso de pacientes mais vulneráveis. Estudos recentes mostram que a exposição aos poluentes aéreos pode causar asma, DPOC e câncer de pulmão. A exposição das gestantes aos poluentes acarreta efeitos adversos graves ao feto que, se não forem letais, poderão comprometer a saúde das crianças, dos adolescentes, dos adultos e dos idosos. A realização de exercícios físicos regularmente pode contribuir para minimizar os efeitos da poluição.

As medidas mais eficazes para a redução do impacto da poluição à saúde humana são a redução das emissões. A ampliação do transporte público, o uso de combustíveis mais limpos nos veículos, nas indústrias e nos domicílios, bem como a mudança dos padrões de construção das edificações, que exigem grande consumo

de energia, são medidas possíveis e necessárias para reduzir o aquecimento global e os efeitos diretos à saúde humana.<sup>(99)</sup> Estima-se que a redução dos níveis de emissões a padrões recomendados pela OMS e pelo Acordo de Paris possa causar uma diminuição de até 60% na mortalidade anual por poluentes.<sup>(11)</sup> Nesse contexto, os médicos devem estar aptos a informar e orientar a população a cultivar hábitos saudáveis em sua alimentação, a realizar exercícios físicos regulares e a controlar suas doenças crônicas. Devem também contribuir para reforçar as medidas necessárias para a redução das emissões em favor da recuperação ambiental. A recente pandemia pelo vírus SARS-CoV-2, que sucede as de SARS, em 2002, e de MERS, em 2012, mostra que não podemos ter um comportamento passivo em relação aos desequilíbrios ambientais provocados pelo modo de desenvolvimento e ocupação do planeta.

## REFERÊNCIAS

1. Stanek LW, Brown JS, Stanek J, Gift J, Costa DL. Air pollution toxicology—a brief review of the role of the science in shaping the current understanding of air pollution health risks. *Toxicol Sci.* 2011;120 Suppl 1:S8-S27. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfq367>
2. Bell ML, Davis DL. Reassessment of the lethal London fog of 1952: novel indicators of acute and chronic consequences of acute exposure to air pollution. *Environ Health Perspect.* 2001;109 Suppl 3(Suppl 3):389-394. <https://doi.org/10.1289/ehp.01109s3389>
3. World Health Organization. Institutional Repository for Information Sharing [homepage on the Internet]. Geneva: WHO; c1958 [cited 2020 Jul 1]. Air pollution: fifth report of the Expert Committee on Environmental Sanitation [meeting held in Geneva from 18 to 23 November 1957]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/40416>
4. World Health Organization. Evolution of WHO air quality guidelines: past, present and future. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2017.
5. GBD 2017 Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [published correction appears in *Lancet.* 2019 Jan 12;393(10167):132] [published correction appears in *Lancet.* 2019 Jun 22;393(10190):e44]. *Lancet.* 2018;392(10159):1923-1994.
6. Guarneri M, Balmes JR. Outdoor air pollution and asthma. *Lancet.* 2014;383(9928):1581-1592. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60617-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60617-6)
7. World Health Organization. Institutional Repository for Information Sharing [homepage on the Internet]. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2006 [cited 2020 Jul 1]. Air quality guidelines global update 2005: particulate matter, ozone, nitrogen dioxide and sulfur dioxide. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/107823>
8. Schraufnagel DE, Balmes JR, Cowl CT, De Matteis S, Jung SH, Mortimer K, et al. Air Pollution and Noncommunicable Diseases: A Review by the Forum of International Respiratory Societies' Environmental Committee, Part 1: The Damaging Effects of Air Pollution. *Chest.* 2019;155(2):409-416. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.10.042>
9. Zhang R, Lei W, Tie X, Hess P. Industrial emissions cause extreme urban ozone diurnal variability. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101(17):6346-6350. <https://doi.org/10.1073/pnas.0401484101>
10. Monge ME, D'Anna B, Mazri L, Giroir-Fendler A, Ammann M, Donaldson DJ, et al. Light changes the atmospheric reactivity of soot. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(15):6605-6609. <https://doi.org/10.1073/pnas.0908341107>
11. Lelieveld J, Klingmüller K, Pozzer A, Burnett RT, Haines A, Ramanathan V. Effects of fossil fuel and total anthropogenic emission removal on public health and climate. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019;116(15):7192-7197. <https://doi.org/10.1073/pnas.1819989116>
12. Cohen AJ, Brauer M, Burnett R, Anderson HR, Frostad J, Estep K, et al. Estimates and 25-year trends of the global burden of disease attributable to ambient air pollution: an analysis of data from the Global Burden of Diseases Study 2015 [published correction appears in *Lancet.* 2017 Jun 17;389(10087):e15] [published correction appears in *Lancet.* 2018 Apr 21;391(10130):1576]. *Lancet.* 2017;389(10082):1907-1918. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30505-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30505-6)
13. Lelieveld J, Pozzer A, Pöschl U, Fnais M, Haines A, Münzel T. Loss of life expectancy from air pollution compared to other risk factors: a worldwide perspective. *Cardiovasc Res.* 2020;116(11):1910-1917. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa025>
14. Rao X, Zhong J, Brook RD, Rajagopalan S. Effect of Particulate Matter Air Pollution on Cardiovascular Oxidative Stress Pathways. *Antioxid Redox Signal.* 2018;28(9):797-818. <https://doi.org/10.1089/ars.2017.7394>
15. Al-Kindi SG, Brook RD, Biswal S, Rajagopalan S. Environmental determinants of cardiovascular disease: lessons learned from air pollution. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(10):656-672. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0371-2>
16. Sly PD, Cormier SA, Lomnicki S, Harding JN, Grimwood K. Environmentally Persistent Free Radicals: Linking Air Pollution and Poor Respiratory Health?. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200(8):1062-1063. <https://doi.org/10.1164/rccm.201903-0675LE>
17. Zhao J, Li M, Wang Z, Chen J, Zhao J, Xu Y, et al. Role of PM2.5 in the development and progression of COPD and its mechanisms. *Respir Res.* 2019;20(1):120. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1081-3>
18. Brunekreef B, Holgate ST. Air pollution and health. *Lancet.* 2002;360(9341):1233-1242. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)11274-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11274-8)
19. Zanobetti A, Schwartz J. The effect of fine and coarse particulate air pollution on mortality: a national analysis. *Environ Health Perspect.* 2009;117(6):898-903. <https://doi.org/10.1289/ehp.0800108>
20. Atkinson RW, Kang S, Anderson HR, Mills IC, Walton HA. Epidemiological time series studies of PM2.5 and daily mortality and hospital admissions: a systematic review and meta-analysis. *Thorax.* 2014;69(7):660-665. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2013-204492>
21. Fajersztajn L, Saldiva P, Pereira LAA, Leite VF, Buehler AM. Short-term effects of fine particulate matter pollution on daily health events in Latin America: a systematic review and meta-analysis. *Int J Public Health.* 2017;62(7):729-738. <https://doi.org/10.1007/s00038-017-0960-y>
22. Chen Z, Salam MT, Eckel SP, Breton CV, Gilliland FD. Chronic effects of air pollution on respiratory health in Southern California children: findings from the Southern California Children's Health Study. *J Thorac Dis.* 2015;7(1):46-58.

23. Thurston GD, Kipen H, Annesi-Maesano I, Balmes J, Brook RD, Cromar K, et al. A joint ERS/ATS policy statement: what constitutes an adverse health effect of air pollution? An analytical framework. *Eur Respir J*. 2017;49(1):1600419. <https://doi.org/10.1183/13993003.00419-2016>
24. Dockery DW, Pope CA 3rd, Xu X, Spengler JD, Ware JH, Fay ME, et al. An association between air pollution and mortality in six U.S. cities. *N Engl J Med*. 1993;329(24):1753-1759. <https://doi.org/10.1056/NEJM199312093292401>
25. Pope CA 3rd, Burnett RT, Thun MJ, Calle EE, Krewski D, Ito K, et al. Pope CA 3rd, Burnett RT, Thun MJ, et al. Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution. *JAMA*. 2002;287(9):1132-1141. <https://doi.org/10.1001/jama.287.9.1132>
26. Peters A, Hoffmann B, Brunekreef B, Künzli N, Joss MK, Probst-Hensch N, et al. The Health Impact of Air Pollution. An expert report of the International Society for Environmental Epidemiology (ISEE) and the European Respiratory Society (ERS). Lausanne: ERS; 2019.
27. Brandt EB, Myers JM, Ryan PH, Hershey GK. Air pollution and allergic diseases. *Curr Opin Pediatr*. 2015;27(6):724-735. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000286>
28. Huang SK, Zhang Q, Qiu Z, Chung KF. Mechanistic impact of outdoor air pollution on asthma and allergic diseases [published correction appears in *J Thorac Dis*. 2015 Oct;7(10):E521]. *J Thorac Dis*. 2015;7(11):23-33.
29. Orellano P, Quaranta N, Reynoso J, Balbi B, Vasquez J. Effect of outdoor air pollution on asthma exacerbations in children and adults: Systematic review and multilevel meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(3):e0174050. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174050>
30. McConnell R, Berhane K, Gilliland F, London SJ, Vora H, Avol E, et al. Air pollution and bronchitic symptoms in Southern California children with asthma. *Environ Health Perspect*. 1999;107(9):757-760. <https://doi.org/10.1289/ehp.99107757>
31. Liu Y, Pan J, Zhang H, Shi C, Li G, Peng Z, et al. Short-Term Exposure to Ambient Air Pollution and Asthma Mortality. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(1):24-32. <https://doi.org/10.1164/rccm.201810-1823OC>
32. Anderson HR, Favarato G, Atkinson RW. Long-term exposure to air pollution and the incidence of asthma: meta-analysis of cohort studies. *Air Qual Atmos Health*. 2013;6:47-56. <https://doi.org/10.1007/s11869-011-0144-5>
33. McConnell R, Islam T, Shankardass K, Jerrett M, Lurmann F, Gilliland F, et al. Childhood incident asthma and traffic-related air pollution at home and school. *Environ Health Perspect*. 2010;118(7):1021-1026. <https://doi.org/10.1289/ehp.0901232>
34. Bowatte G, Lodge C, Lowe AJ, Erbas B, Perret J, Abramson MJ, et al. The influence of childhood traffic-related air pollution exposure on asthma, allergy and sensitization: a systematic review and a meta-analysis of birth cohort studies. *Allergy*. 2015;70(3):245-256. <https://doi.org/10.1111/all.12561>
35. Jacquemin B, Siroux V, Sanchez M, Carsin AE, Schikowski T, Adam M, et al. Jacquemin B, Siroux V, Sanchez M, et al. Ambient air pollution and adult asthma incidence in six European cohorts (ESCAPE). *Environ Health Perspect*. 2015;123(6):613-621. <https://doi.org/10.1289/ehp.1408206>
36. Young MT, Sandler DP, DeRoo LA, Vedal S, Kaufman JD, London SJ. Ambient air pollution exposure and incident adult asthma in a nationwide cohort of U.S. women. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(8):914-921. <https://doi.org/10.1164/rccm.201403-0525OC>
37. McDonnell WF, Abbey DE, Nishino N, Lebowitz MD. Long-term ambient ozone concentration and the incidence of asthma in nonsmoking adults: the AHSMOG Study. *Environ Res*. 1999;80(2 Pt 1):110-121. <https://doi.org/10.1006/ensr.1998.3894>
38. Achakulwisut P, Brauer M, Hystad P, Anenberg SC. Global, national, and urban burdens of paediatric asthma incidence attributable to ambient NO<sub>2</sub> pollution: estimates from global datasets. *Lancet Planet Health*. 2019;3(4):e166-e178. [https://doi.org/10.1016/S2542-5196\(19\)30046-4](https://doi.org/10.1016/S2542-5196(19)30046-4)
39. Bowatte G, Erbas B, Lodge CJ, Knibbs LD, Gurrin LC, Marks GB, et al. Traffic-related air pollution exposure over a 5-year period is associated with increased risk of asthma and poor lung function in middle age. *Eur Respir J*. 2017;50(4):1602357. <https://doi.org/10.1183/13993003.02357-2016>
40. Li J, Sun S, Tang R, Qiu H, Huang Q, Mason TG, et al. Major air pollutants and risk of COPD exacerbations: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:3079-3091. <https://doi.org/10.2147/COPD.S122282>
41. Doiron D, de Hoogh K, Probst-Hensch N, Fortier I, Cai Y, De Matteis S, et al. Air pollution, lung function and COPD: results from the population-based UK Biobank study. *Eur Respir J*. 2019;54(1):1802140. <https://doi.org/10.1183/13993003.02140-2018>
42. Andersen ZJ, Hvidberg M, Jensen SS, Ketzel M, Loft S, Sørensen M, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and long-term exposure to traffic-related air pollution: a cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(4):455-461. <https://doi.org/10.1164/rccm.201006-0937OC>
43. Wang M, Aaron CP, Madrigano J, Hoffman EA, Angelini E, Yang J, et al. Association Between Long-term Exposure to Ambient Air Pollution and Change in Quantitatively Assessed Emphysema and Lung Function. *JAMA*. 2019;322(6):546-556. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.10255>
44. GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [published correction appears in *Lancet*. 2019 Jun 22;393(10190):e44] [published correction appears in *Lancet*. 2018 Nov 17;392(10160):2170]. *Lancet*. 2018;392(10159):1736-1788.
45. Schwartz J. Lung function and chronic exposure to air pollution: a cross-sectional analysis of NHANES II. *Environ Res*. 1989;50(2):309-321. [https://doi.org/10.1016/S0013-9351\(89\)80012-X](https://doi.org/10.1016/S0013-9351(89)80012-X)
46. Ackermann-Lieblich U, Leuenberger P, Schwartz J, Schindler C, Monn C, Bolognini G, et al. Lung function and long term exposure to air pollutants in Switzerland. Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults (SAPALDIA) Team. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155(1):122-129. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.155.1.9001300>
47. Jedrychowski WA, Perera FP, Mauger U, Mroz E, Klimaszewska-Rembiasz M, Flak E, et al. Effect of prenatal exposure to fine particulate matter on ventilatory lung function of preschool children of non-smoking mothers. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2010;24(5):492-501. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3016.2010.01136.x>
48. He QQ, Wong TW, Du L, Jiang ZQ, Gao Y, Qiu H, et al. Effects of ambient air pollution on lung function growth in Chinese schoolchildren. *Respir Med*. 2010;104(10):1512-1520. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2010.04.016>
49. Gauderman WJ, Avol E, Gilliland F, Vora H, Thomas D, Berhane K, et al. The effect of air pollution on lung development from 10 to 18 years of age [published correction appears in *N Engl J Med*. 2005 Mar 24;352(12):1276]. *N Engl J Med*. 2004;351(11):1057-1067. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa040610>
50. Santos UP, Garcia ML, Braga AL, Pereira LA, Lin CA, de André PA, et al. Association between Traffic Air Pollution and Reduced Forced Vital Capacity: A Study Using Personal Monitors for Outdoor Workers. *PLoS One*. 2016;11(10):e0163225. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163225>
51. Mehta S, Shin H, Burnett R, North T, Cohen AJ. Ambient particulate air pollution and acute lower respiratory infections: a systematic review and implications for estimating the global burden of disease. *Air Qual Atmos Health*. 2013;6(1):69-83. <https://doi.org/10.1007/s11869-011-0146-3>
52. Conticini E, Frediani B, Caro D. Can atmospheric pollution be considered a co-factor in extremely high level of SARS-CoV-2 lethality in Northern Italy?. *Environ Pollut*. 2020;261:114465. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.114465>
53. Setti L, Passarini F, Gennaro G, Di Gilio A, Palmisani J, Buono P, et al. Evaluation of the potential relationship between Particulate Matter (PM) pollution and COVID-19 infection spread in Italy. *Società Italiana di Medicina Ambientale [Internet]*; 2020. Available from: <https://www.guapo-air.org/sites/default/files/2020-03/Evaluation%20of%20the%20potential%20relationship%20between%20Particulate%20Matter%20%28PM%29%20pollution%20and%20COVID-19%20infection%20spread%20in%20Italy.pdf>
54. Wu X, Nethery RC, Sabath MB, Braun D, Dominici F. Air pollution and COVID-19 mortality in the United States: Strengths and limitations of an ecological regression analysis. *Sci Adv*. 2020;6(45):eabd4049. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abd4049>
55. Pozzer A, Dominici F, Haines A, Witt C, Münzel T, Lelieveld J. Regional and global contributions of air pollution to risk of death from COVID-19. *Cardiovasc Res*. 2020;116(14):2247-2253. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa288>
56. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer [homepage on the Internet]. Lyon: IARC; 2015 [cited 2020 Jul 1]. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. *Outdoor Air Pollution*. vol 109. Available from: <https://>

- publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-On-The-Identification-Of-Carcinogenic-Hazards-To-Humans/Outdoor-Air-Pollution-2015
57. Hamra GB, Guha N, Cohen A, Laden F, Raaschou-Nielsen O, Samet JM, et al. Outdoor particulate matter exposure and lung cancer: a systematic review and meta-analysis [published correction appears in *Environ Health Perspect*. 2014 Sep;122(9):A236]. *Environ Health Perspect*. 2014;122(9):906-911. <https://doi.org/10.1289/ehp.1408092>
  58. Handschin C, Spiegelman BM. The role of exercise and PGC1alpha in inflammation and chronic disease. *Nature*. 2008;454(7203):463-469. <https://doi.org/10.1038/nature07206>
  59. Sinharay R, Gong J, Barratt B, Ohman-Strickland P, Ernst S, Kelly FJ, et al. Sinharay R, Gong J, Barratt B, et al. Respiratory and cardiovascular responses to walking down a traffic-polluted road compared with walking in a traffic-free area in participants aged 60 years and older with chronic lung or heart disease and age-matched healthy controls: a randomised, crossover study [published correction appears in *Lancet*. 2018 Jan 27;391(10118):308]. *Lancet*. 2018;391(10118):339-349. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32643-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32643-0)
  60. Giles LV, Koehle MS. The health effects of exercising in air pollution. *Sports Med*. 2014;44(2):223-249. <https://doi.org/10.1007/s40279-013-0108-z>
  61. McConnell R, Berhane K, Gilliland F, London SJ, Islam T, Gauderman WJ, et al. Asthma in exercising children exposed to ozone: a cohort study [published correction appears in *Lancet*. 2002 Mar 9;359(9309):896]. *Lancet*. 2002;359(9304):386-391. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)07597-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)07597-9)
  62. Zuurbier M, Hoek G, Oldenwening M, Meliefste K, van den Hazel P, Brunekreef B. Respiratory effects of commuters' exposure to air pollution in traffic. *Epidemiology*. 2011;22(2):219-227. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e3182093693>
  63. McCreanor J, Cullinan P, Nieuwenhuijsen MJ, Stewart-Evans J, Malliarou E, Jarup L, et al. Respiratory effects of exposure to diesel traffic in persons with asthma. *N Engl J Med*. 2007;357(23):2348-2358. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa071535>
  64. Johan de Hartog J, Boogaard H, Nijland H, Hoek G. Do the health benefits of cycling outweigh the risks?. *Environ Health Perspect*. 2010;118(8):1109-1116. <https://doi.org/10.1289/ehp.0901747>
  65. Tainio M, de Nazelle AJ, Götschi T, Kahlmeier S, Rojas-Rueda D, Nieuwenhuijsen MJ, et al. Can air pollution negate the health benefits of cycling and walking?. *Prev Med*. 2016;87:233-236. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2016.02.002>
  66. Nawrot TS, Vos R, Jacobs L, Verleden SE, Wauters S, Mertens V, et al. The impact of traffic air pollution on bronchiolitis obliterans syndrome and mortality after lung transplantation. *Thorax*. 2011;66(9):748-754. <https://doi.org/10.1136/thx.2010.155192>
  67. Rice MB, Li W, Schwartz J, Di Q, Kloog I, Koutrakis P, et al. Ambient air pollution exposure and risk and progression of interstitial lung abnormalities: the Framingham Heart Study. *Thorax*. 2019;74(11):1063-1069. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2018-212877>
  68. Schraufnagel DE, Balmes JR, Cowl CT, De Matteis S, Jung SH, Mortimer K, et al. Air Pollution and Noncommunicable Diseases: A Review by the Forum of International Respiratory Societies' Environmental Committee, Part 2: Air Pollution and Organ Systems. *Chest*. 2019;155(2):417-426. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.10.041>
  69. Choe SA, Jang J, Kim MJ, Jun YB, Kim SY. Association between ambient particulate matter concentration and fetal growth restriction stratified by maternal employment. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019;19(1):246. <https://doi.org/10.1186/s12884-019-2401-9>
  70. World Health Organization. Air pollution and child health-Prescribing Clean Air. World Health Organization, Geneva: WHO; 2018.
  71. Lelieveld J, Haines A, Pozzer A. Age-dependent health risk from ambient air pollution: a modelling and data analysis of childhood mortality in middle-income and low-income countries. *Lancet Planet Health*. 2018;2(7):e292-e300. [https://doi.org/10.1016/S2542-5196\(18\)30147-5](https://doi.org/10.1016/S2542-5196(18)30147-5)
  72. Bharadwaj P, Zivin JG, Mullins JT, Neidell M. Early-Life Exposure to the Great Smog of 1952 and the Development of Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194(12):1475-1482. <https://doi.org/10.1164/rccm.201603-0451OC>
  73. Wu J, Wu Y, Tian Y, Wu Y, Wang M, Wang X, et al. Association between ambient fine particulate matter and adult hospital admissions for pneumonia in Beijing, China. *Atmospheric Environ*. [published online ahead of print, 2020 Jun 15]. <https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2020.117497>
  74. Di Q, Dai L, Wang Y, Zanobetti A, Choirat C, Schwartz JD, et al. Association of Short-term Exposure to Air Pollution With Mortality in Older Adults. *JAMA*. 2017;318(24):2446-2456. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.17923>
  75. Yang IA, Fong KM, Zimmerman PV, Holgate ST, Holloway JW. Genetic susceptibility to the respiratory effects of air pollution. *Thorax*. 2008;63(6):555-563. <https://doi.org/10.1136/thx.2007.079426>
  76. Minelli C, Wei I, Sagoo G, Jarvis D, Shaheen S, Burney P. Interactive effects of antioxidant genes and air pollution on respiratory function and airway disease: a HuGE review. *Am J Epidemiol*. 2011;173(6):603-620. <https://doi.org/10.1093/aje/kwq403>
  77. Prado GF, Zanetta DM, Arbex MA, Braga AL, Pereira LA, de Marchi MR, et al. Burnt sugarcane harvesting: particulate matter exposure and the effects on lung function, oxidative stress, and urinary 1-hydroxypyrene. *Sci Total Environ*. 2012;437:200-208. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2012.07.069>
  78. Saldiva PH, King M, Delmonte VL, Macchione M, Parada MA, Daliberto ML, et al. Respiratory alterations due to urban air pollution: an experimental study in rats. *Environ Res*. 1992;57(1):19-33. [https://doi.org/10.1016/S0013-9351\(05\)80016-7](https://doi.org/10.1016/S0013-9351(05)80016-7)
  79. Saldiva PH, Lichtenfels AJ, Paiva PS, Barone IA, Martins MA, Massad E, et al. Association between air pollution and mortality due to respiratory diseases in children in São Paulo, Brazil: a preliminary report. *Environ Res*. 1994;65(2):218-225. <https://doi.org/10.1006/enrs.1994.1033>
  80. Souza MB, Saldiva PH, Pope CA 3rd, Capelozzi VL. Respiratory changes due to long-term exposure to urban levels of air pollution: a histopathologic study in humans. *Chest*. 1998;113(5):1312-1318. <https://doi.org/10.1378/chest.113.5.1312>
  81. Riva DR, Magalhães CB, Lopes AA, Lanças T, Mauad T, Malm O, et al. Low dose of fine particulate matter (PM2.5) can induce acute oxidative stress, inflammation and pulmonary impairment in healthy mice. *Inhal Toxicol*. 2011;23(5):257-267. <https://doi.org/10.3109/08958378.2011.566290>
  82. Lin CA, Martins MA, Farhat SC, Pope CA 3rd, Conceição GM, Anastácio VM, et al. Air pollution and respiratory illness of children in São Paulo, Brazil. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 1999;13(4):475-488. <https://doi.org/10.1046/j.1365-3016.1999.00210.x>
  83. Braga AL, Conceição GM, Pereira LA, Kishi HS, Pereira JC, Andrade MF, et al. Air pollution and pediatric respiratory hospital admissions in São Paulo, Brazil. *J Environ Med*. 1999;1(2):95-102. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-1301\(199904\)06:1<95::AID-JEM16>3.0.CO;2-S](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-1301(199904)06:1<95::AID-JEM16>3.0.CO;2-S)
  84. Martins LC, Latorre Mdo R, Cardoso MR, Goncalves FL, Saldiva PH, Braga AL. Air pollution and emergency room visits due to pneumonia and influenza in São Paulo, Brazil [Article in Portuguese]. *Rev Saude Publica*. 2002;36(1):88-94. <https://doi.org/10.1590/S0034-89102002000100014>
  85. 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;44(7):622-627. <https://doi.org/10.1097/00043764-200207000-00006>
  86. Arbex MA, de Souza Conceição GM, Cendon SP, Arbex FF, Lopes AC, Moysés EP, et al. Urban air pollution and chronic obstructive pulmonary disease-related emergency department visits. *J Epidemiol Community Health*. 2009;63(10):777-783. <https://doi.org/10.1136/jech.2008.078360>
  87. Arbex MA, Böhm GM, Saldiva PH, Conceição GM, Pope AC 3rd, Braga AL. Assessment of the effects of sugar cane plantation burning on daily counts of inhalation therapy. *J Air Waste Manag Assoc*. 2000;50(10):1745-1749. <https://doi.org/10.1080/10473289.2000.10464211>
  88. Arbex MA, Pereira LA, Carvalho-Oliveira R, Saldiva PH, Braga AL. The effect of air pollution on pneumonia-related emergency department visits in a region of extensive sugar cane plantations: a 30-month time-series study. *J Epidemiol Community Health*. 2014;68(7):669-674. <https://doi.org/10.1136/jech-2013-203709>
  89. Cançado JE, Saldiva PH, Pereira LA, Lara LB, Artaxo P, Martinelli LA, et al. The impact of sugar cane-burning emissions on the respiratory system of children and the elderly. *Environ Health Perspect*. 2006;114(5):725-729. <https://doi.org/10.1289/ehp.8485>
  90. Arbex MA, Martins LC, de Oliveira RC, Pereira LA, Arbex FF, Cançado JE, et al. Air pollution from biomass burning and asthma hospital admissions in a sugar cane plantation area in Brazil. *J Epidemiol*

- Community Health. 2007;61(5):395-400. <https://doi.org/10.1136/jech.2005.044743>
91. Riguera D, André PA, Zanetta DM. Sugar cane burning pollution and respiratory symptoms in schoolchildren in Monte Aprazível, Southeastern Brazil. *Rev Saude Publica*. 2011;45(5):878-886. <https://doi.org/10.1590/S0034-89102011005000052>
  92. Goto DM, Lança M, Obuti CA, Galvão Barbosa CM, Nascimento Saldiva PH, Trevisan Zanetta DM, et al. Effects of biomass burning on nasal mucociliary clearance and mucus properties after sugarcane harvesting. *Environ Res*. 2011;111(5):664-669. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2011.03.006>
  93. Longo KM, Freitas SR, Andreae MO, Yokelson R, Artaxo P. Biomass burning in Amazonia: Emissions, long-range transport of smoke and its regional and remote impacts Amazonia and Global Change (2009) *Geophys Monogr Ser*. Vol. 186. Washington DC: AGU; 2009. p. 207-232. <https://doi.org/10.1029/2008GM000847>
  94. do Carmo CN, Hacon S, Longo KM, Freitas S, Ignotti E, Ponce de Leon A, et al. Association between particulate matter from biomass burning and respiratory diseases in the southern region of the Brazilian Amazon [Article in Portuguese]. *Rev Panam Salud Publica*. 2010;27(1):10-16.
  95. Ignotti E, Valente JG, Longo KM, Freitas SR, Hacon Sde S, Netto PA. Impact on human health of particulate matter emitted from burnings in the Brazilian Amazon region. *Rev Saude Publica*. 2010;44(1):121-130. <https://doi.org/10.1590/S0034-89102010000100013>
  96. Silva AM, Mattos IE, Ignotti E, Hacon Sde S. Particulate matter originating from biomass burning and respiratory. *Rev Saude Publica*. 2013;47(2):345-352. <https://doi.org/10.1590/S0034-8910.2013047004410>
  97. Jacobson Lda S, Hacon Sde S, de Castro HA, Ignotti E, Artaxo P, Saldiva PH, et al. Acute effects of particulate matter and black carbon from seasonal fires on peak expiratory flow of schoolchildren in the Brazilian Amazon. *PLoS One*. 2014;9(8):e104177. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104177>
  98. Mazzoli-Rocha F, Carvalho GM, Lanzetti M, Valença SS, Silva LF, Saldiva PH, et al. Respiratory toxicity of repeated exposure to particles produced by traffic and sugar cane burning. *Respir Physiol Neurobiol*. 2014;191:106-113. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2013.11.004>
  99. Landrigan PJ, Fuller R, Acosta NJR, Adeyi O, Arnold R, Basu NN, et al. The Lancet Commission on pollution and health [published correction appears in *Lancet*. 2018 Feb 3;391(10119):430]. *Lancet*. 2018;391(10119):462-512. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32345-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32345-0)
  100. Sobral HR. Air pollution and respiratory diseases in children in São Paulo, Brazil. *Soc Sci Med*. 1989;29(8):959-964. [https://doi.org/10.1016/0277-9536\(89\)90051-8](https://doi.org/10.1016/0277-9536(89)90051-8)
  101. Saldiva PH, Pope CA 3rd, Schwartz J, Dockery DW, Lichtenfels AJ, Salge JM, et al. Air pollution and mortality in elderly people: a time-series study in Sao Paulo, Brazil. *Arch Environ Health*. 1995;50(2):159-163. <https://doi.org/10.1080/00039896.1995.9940893>
  102. Braga AL, Saldiva PH, Pereira LA, Menezes JJ, Conceição GM, Lin CA, et al. Health effects of air pollution exposure on children and adolescents in São Paulo, Brazil. *Pediatr Pulmonol*. 2001;31(2):106-113. [https://doi.org/10.1002/1099-0496\(200102\)31:2<106::AID-PPUL1017>3.0.CO;2-M](https://doi.org/10.1002/1099-0496(200102)31:2<106::AID-PPUL1017>3.0.CO;2-M)
  103. Conceição GM, Miraglia SG, Kishi HS, Saldiva PH, Singer JM. Air pollution and child mortality: a time-series study in São Paulo, Brazil. *Environ Health Perspect*. 2001;109 Suppl 3(Suppl 3):347-350. <https://doi.org/10.1289/ehp.109-1240551>
  104. Martins MC, Fatigati FL, Véspoli TC, Martins LC, Pereira LA, Martins MA, et al. Martins MC, Fatigati FL, Véspoli TC, et al. Influence of socioeconomic conditions on air pollution adverse health effects in elderly people: an analysis of six regions in São Paulo, Brazil. *J Epidemiol Community Health*. 2004;58(1):41-46. <https://doi.org/10.1136/jech.58.1.41>
  105. Mauad T, Rivero DH, de Oliveira RC, Lichtenfels AJ, Guimarães ET, de Andre PA, et al. Chronic exposure to ambient levels of urban particles affects mouse lung development. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(7):721-728. <https://doi.org/10.1164/rccm.200803-436OC>
  106. Gouveia N, Corrallo FP, Leon ACP, Junger W, Freitas CU. Air pollution and hospitalizations in the largest Brazilian metropolis. *Rev Saude Publica*. 2017;51:117. <https://doi.org/10.11606/S1518-8787.2017051000223>
  107. de Barros Mendes Lopes T, Groth EE, Veras M, Furuya TK, de Souza Xavier Costa N, Ribeiro Júnior G, et al. Pre- and postnatal exposure of mice to concentrated urban PM2.5 decreases the number of alveoli and leads to altered lung function at an early stage of life. *Environ Pollut*. 2018;241:511-520. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.05.055>
  108. Rodrigues PCO, Ignotti E, Rosa AM, Hacon SS. Spatial distribution of asthma-related hospitalizations of the elderly in the Brazilian Amazon. *Rev Bras Epidemiol*. 2010;13(3):523-532. <https://doi.org/10.1590/S1415-790X2010000300015>
  109. de Oliveira Alves N, Vessoni AT, Quinet A, Fortunato RS, Kajitani GS, Peixoto MS, et al. Biomass burning in the Amazon region causes DNA damage and cell death in human lung cells. *Sci Rep*. 2017;7(1):10937. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-11024-3>