

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE  
PORTO ALEGRE – UFCSPA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA  
SAÚDE**

**Bruna Marmett**

**Interação entre poluição atmosférica e  
exercício físico sobre marcadores  
fisiológicos, metabólicos, estado redox e  
inflamação em homens saudáveis**

**UFCSPA**

**Universidade Federal de Ciências da Saúde  
de Porto Alegre**

**Porto Alegre  
2022**

**Bruna Marmett**

**Interação entre poluição atmosférica e  
exercício físico sobre marcadores  
fisiológicos, metabólicos, estado redox e  
inflamação em homens saudáveis**

Tese submetida ao Programa de Pós-  
Graduação em Ciências da Saúde da  
Universidade Federal de Ciências da  
Saúde de Porto Alegre como requisito  
para a obtenção do grau de Doutor

Orientadora: Dra. Cláudia Ramos Rhoden  
Coorientador: Dr. Ramiro Barcos Nunes

**Porto Alegre  
2022**

### Catálogo na Publicação

Marmett, Bruna

Interação entre poluição atmosférica e exercício físico sobre marcadores fisiológicos, metabólicos, estado redox e inflamação em homens saudáveis / Bruna Marmett.

-- 2022.

78 p. : 30 cm.

Tese (doutorado) -- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, 2022.

Orientador(a): Claudia Ramos Rhoden ;  
coorientador(a): Ramiro Barcos Nunes.

1. Poluição atmosférica. 2. Exercício físico. 3. Saúde humana. 4. Biomonitoramento. 5. Toxicidade pulmonar. I. Título.

## **DEDICATÓRIA**

Dedico esta tese para minha família. Minha mãe, que sempre encarou a vida com muita força e passou por cima de todas as adversidades possíveis, és meu maior exemplo e tem minha admiração. Ao meu pai Gerson, o qual conheci nas doces memórias da minha família. À minha irmã Debora, que tanto me inspirou com sua dedicação, espontaneidade, liberdade. À minha sobrinha Diana, que ressignificou as pequenas coisas da vida e fortaleceu os laços familiares. Vocês me deram todos os ensinamentos e apoio para chegar até aqui e viver uma vida que vale a pena ser celebrada.

## AGRADECIMENTO

Agradeço primeiramente à minha família. Minha mãe Tania, minha irmã Débora e minha sobrinha Diana. Sem a força, resistência, compromisso e amor pelo trabalho que minha mãe me ensinou, a responsabilidade e dedicação que tive como exemplo da minha irmã, a alegria de viver e o olhar de uma criança sobre as coisas que aprendi com minha sobrinha eu não teria alcançado tudo que alcancei.

Gilson, você foi o maior presente que eu ganhei durante o doutorado. O teu carinho, sabedoria e companheirismo como amigo e colega não poderia ter se transformado em algo além de puro amor. Ter te conhecido fez valer a pena cada segundo. Te ter ao meu lado sempre me deu vontade de seguir e dar o meu melhor. Agradeço pelo amor e dedicação desde que nos conhecemos.

Professor Pedro Romão, agradeço por ter me dado um grande exemplo de profissionalismo e de como fazer ciência com excelência.

Rose, agradeço de coração pela tua companhia e amizade durante nossa formação. Passamos por muitas coisas juntas e ter sua amizade tornou tudo mais especial.

Gedaias, você contribuiu para a construção deste trabalho e torço muito que teu empenho e dedicação sejam sempre recompensados.

Professora Cláudia, obrigada por todos estes anos de aprendizado e oportunidades.

Professor Ramiro, agradeço por tua amizade e orientação, não posso falar que foste meu mentor apenas na pesquisa, mas também na vida. Teu bom humor e tranquilidade sempre me confortaram e mostraram que é possível fazer um ótimo trabalho com leveza.

Agradeço à todos os membros do Laboratório de Poluição Atmosférica, Prof. Sérgio Luis Amantea, o técnico Fernando e todos os alunos que passaram e marcaram este trabalho.

## EPÍGRAFE

*You got your passion, you got your pride  
But don't you know that only fools are satisfied?  
Dream on, but don't imagine they'll all come true  
When will you realize... Vienna waits for you?*

*Billy Joel*

## RESUMO

A presente tese teve como objetivo avaliar o efeito da exposição aos poluentes atmosféricos sobre parâmetros fisiológicos, metabólicos, bioquímicos e inflamatórios em indivíduos com diferentes níveis de condicionamento físico. Foram produzidos 6 artigos científicos ao longo do desenvolvimento do estudo. No Estudo 1, geramos uma hipótese considerando os resultados conflitantes da literatura a respeito da realização de exercício em ambientes poluídos. No Estudo 2, demonstramos que indivíduos obesos apresentam maior ventilação total e maior duração de exercício, aumentando a inalação de poluentes. No Estudo 3, observamos que a ventilação durante o exercício é determinante na inalação de poluentes e que fatores como horário, localização e concentração dos poluentes devem ser considerados. No estudo 4, identificamos que mesmo em baixas concentrações a exposição ao O<sub>3</sub> durante o exercício pode causar risco à saúde. No Estudo 5, identificamos que indivíduos fisicamente ativos apresentam menor risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares e metabólicas e que a exposição adicional aos poluentes decorrentes do exercício não representa risco adicional para a saúde. No Estudo 6, demonstramos que níveis elevados de atividade física resultam em maior exposição ao O<sub>3</sub>, o qual poderia atenuar os benefícios provenientes do exercício, no entanto um maior nível de atividade física resultou em melhora nos níveis de defesas antioxidantes, mediadores inflamatórios e toxicidade pulmonar. Em conclusão, a prática de exercício físico aumenta a exposição aos poluentes atmosféricos, no entanto, esta exposição adicional durante o exercício não representa risco a saúde. Além disso, indivíduos com elevado nível de condicionamento físico apresentaram melhor desfecho cardiometabólico, menor toxicidade pulmonar, dano oxidativo e concentração de mediadores pró-inflamatórios.

## ABSTRACT

The aim of this thesis was to evaluate the effect of exposure to atmospheric pollutants on physiological, metabolic, biochemical, and inflammatory parameters in individuals with different levels of physical fitness. The development of the thesis resulted in 6 research articles. In Study 1, we created a hypothesis considering the conflicting results in the literature regarding the performance of exercise in polluted environments. In Study 2, we demonstrated that obese individuals have greater total ventilation and longer duration of exercise, increasing their inhalation of pollutants. In Study 3, we observed that ventilation during exercise is crucial for the air pollutants inhalation and that factors such as time, location, and concentration of air pollution must be considered. In study 4, we identify that even at low concentrations, exposure to O<sub>3</sub> during exercise could result on health risk. In Study 5, we identified that physically active individuals have a lower risk of developing cardiovascular and metabolic diseases and that exposure to pollutants resulting from exercise does not represent an additional health risk. In Study 6, we demonstrated that high levels of physical activity led to greater exposure to O<sub>3</sub>, which could attenuate the benefits of exercise, however, a higher level of physical activity resulted in improved antioxidant defenses, inflammatory mediators, and pulmonary toxicity. In conclusion, the exercise practice led to increased exposure to air pollutants, however, the additional exposure during exercise did not represent a health risk. In addition, individuals with a high physical fitness demonstrated positive cardiometabolic outcome, lower pulmonary toxicity, oxidative damage, and concentration of pro-inflammatory mediators.

## LISTA DE ILUSTRAÇÃO

Figura 1. Mecanismos responsáveis pelos efeitos causados pela inalação da poluição atmosférica, incluindo estresse oxidativo, inflamação e efeitos sobre o sistema nervoso autônomo.....	15
Figura 2. Resposta fisiológica e clínica da inatividade física e da realização do exercício físico.....	22
Figura 3. Os principais efeitos observados com a interação entre poluição atmosférica e exercício físico.....	28

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Limites de concentração de poluentes segundo a <i>Global Air Quality Guidelines</i> da Organização Mundial da Saúde (2021).....	11
Tabela 2. Estudos avaliando exposição á poluição atmosférica durante o exercício em ambiente controlado e ar livre.....	32

## LISTA DE ABREVIATURAS

- ATP: adenosina trifosfato
- CC: circunferência da cintura
- CO: monóxido de carbono
- ERO: espécies reativas de oxigênio
- ET-1: endotelina-1
- FC: frequência cardíaca
- FEF25–75: fluxo expiratório forçado intermediário
- GLUT-4: transportador de glicose 4
- HDL: lipoproteína de alta densidade
- IL-6: interleucina-6
- IMC: índice de massa corporal
- MAPK: proteína quinase ativada por mitógenos
- MP: material particulado
- NADPH: nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato
- NE: norepinefrina plasmática;
- NF- $\kappa$ B: regulação redox do fator nuclear *kappa* B
- NO: óxido nítrico
- NO<sub>2</sub>: dióxido de nitrogênio
- O<sub>3</sub>: ozônio
- PEF: pico de fluxo expiratório
- PGC-1 $\alpha$ : Coativador de receptor gama ativado por proliferador de peroxissoma-1alfa
- PI3K: fosfatidilinositol 3-quinase
- SO<sub>2</sub>: dióxido de enxofre
- TNF- $\alpha$ : fator de necrose tumoral  $\alpha$
- TG: triglicerídeos
- VCO<sub>2</sub>: produção de gás carbônico
- VE: ventilação por minuto
- VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo
- VEF1/CV: razão entre volume expiratório forçado no primeiro segundo e a capacidade vital
- VLDL: lipoproteína de densidade muito baixa
- VO<sub>2</sub>: consumo de oxigênio

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>10</b>
<b>1.1 Poluição Atmosférica</b> .....	<b>10</b>
<b>1.1.1 Poluentes Atmosféricos</b> .....	<b>11</b>
<b>1.1.2 Efeitos dos poluentes atmosféricos na saúde</b> .....	<b>12</b>
1.1.2.1 Material particulado .....	12
1.1.2.2 Poluentes gasosos.....	13
<b>1.1.3 Mecanismos fisiopatológicos da poluição atmosférica</b> .....	<b>14</b>
<b>1.2 Inatividade física</b> .....	<b>16</b>
<b>1.2.1 Inatividade física como fator de risco para o desenvolvimento de doenças</b> .....	<b>17</b>
<b>1.3 Exercício físico</b> .....	<b>18</b>
<b>1.3.1 Os benefícios à saúde advindos da prática de exercício físico</b> .....	<b>19</b>
<b>1.3.2 Exercício físico e estado redox</b> .....	<b>20</b>
<b>1.3.3 Exercício físico e inflamação</b> .....	<b>21</b>
<b>1.4 Interação entre poluição atmosférica e exercício físico</b> .....	<b>23</b>
<b>1.4.1 Fatores que influenciam a exposição à poluição atmosférica durante o exercício físico</b> .....	<b>23</b>
<b>1.4.2 Benefícios do exercício e os danos causados pela exposição adicional relacionada a sua prática</b> .....	<b>26</b>
<b>1.4.3 Métodos de avaliação da exposição a poluição atmosférica durante o exercício</b> ...	<b>28</b>
<b>1.5 Referências</b> .....	<b>36</b>
<b>2. JUSTIFICATIVA</b> .....	<b>42</b>
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	<b>43</b>
<b>3.1 Objetivo geral</b> .....	<b>43</b>
<b>3.2 Objetivos específicos</b> .....	<b>43</b>
<b>4. ARTIGOS CIENTÍFICOS</b> .....	<b>44</b>
<b>4.1 ARTIGO CIENTÍFICO I</b> .....	<b>45</b>
<b>4.2 ARTIGO CIENTÍFICO II</b> .....	<b>46</b>
<b>4.3 ARTIGO CIENTÍFICO III</b> .....	<b>47</b>
<b>4.4 ARTIGO CIENTÍFICO IV</b> .....	<b>48</b>
<b>4.5 ARTIGO CIENTÍFICO V</b> .....	<b>49</b>
<b>4.6 ARTIGO CIENTÍFICO VI</b> .....	<b>50</b>
<b>5. CONCLUSÃO</b> .....	<b>69</b>
<b>6. ANEXOS</b> .....	<b>70</b>
<b>6.1 ANEXO I. Guia de Normas da Revista Científica</b> .....	<b>70</b>
<b>6.2 ANEXO II. Carta de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa</b> .....	<b>71</b>

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Poluição Atmosférica

A poluição atmosférica tem como definição a contaminação do ar por qualquer agente químico, físico e/ou biológico. Visando a manutenção da qualidade do ar, a Organização Mundial da Saúde (OMS) estipulou limites de concentração de poluentes na atmosfera (Tabela 1) (1). No entanto, 9 em cada 10 pessoas habitam locais onde os níveis de poluição ultrapassam os preconizados pela OMS, valor que representa 91% da população mundial (2). A exposição á poluição *outdoor* e *indoor* contribui para 8 milhões de mortes precoces ao ano. A inalação de poluentes está relacionada ao desenvolvimento e progressão de inúmeras doenças, como doenças respiratórias, cardiovasculares, metabólicas, câncer e infertilidade (2). A soma de todos estes fatores contribuiu para a classificação da poluição do ar *outdoor* como agente carcinogênico do Grupo 1 para humanos pela *International Agency of Research on Cancer* (IARC) em 2013 (IARC) (3). Além disso, a poluição atmosférica contribui substancialmente para a *Global Burden of Diseases*, sendo o MP<sub>2.5</sub> ambiental classificado como quinto fator de risco para mortalidade em 2015, representando 7,6% do total de mortes globais (4). As consequências econômicas da poluição atmosférica mostram um custo anual para o sistema de saúde de \$21 bilhões em 2015 e esperasse alcançar o valor de \$176 bilhões no ano de 2060 (OECD)(4).

Tabela 1. Limites de concentração de poluentes segundo a *Global Air Quality Guidelines* da OMS (2021).

Poluente atmosférico	Período	Concentração ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )
MP <sub>10</sub>	Diário 24h	45
	Anual	15
MP <sub>2.5</sub>	24h	15
	Anual	5
O <sub>3</sub>	8h	100
	Anual	60
NO <sub>2</sub>	24h	25
	Anual	10
SO <sub>2</sub>	24h	40

MP<sub>10</sub>: material particulado 10; MP<sub>2.5</sub>: material particulado 2.5; SO<sub>2</sub>: dióxido de enxofre; O<sub>3</sub>: ozônio; NO<sub>2</sub>: dióxido de nitrogênio. Fonte: *World Health Organization Global Air Quality Guidelines* (OMS, 2021).

### 1.1.1 Poluentes Atmosféricos

A poluição atmosférica é constituída de diversos compostos, dentre os quais, pode-se citar o material particulado (MP), dióxido de nitrogênio (NO<sub>2</sub>), ozônio (O<sub>3</sub>), dióxido de enxofre (SO<sub>2</sub>), hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (HPA) e monóxido de carbono (CO). Estes poluentes podem ser classificados de acordo com sua formação, sendo denominados primários os poluentes emitidos diretamente das suas fontes e secundários os poluentes formados a partir da interação entre diferentes poluentes primários ou sofrer fotólise (1). Dentre as fontes emissoras de poluentes pode-se citar as fontes naturais e as antropogênicas. As fontes naturais consistem em eventos naturais do ambiente como atividade vulcânica, erosões e desastres naturais, os quais resultam na formação de poluentes atmosféricos. As fontes antropogênicas incluem as atividades humanas capazes de emitir poluição atmosférica. Ademais, as fontes podem ser divididas em fixas e móveis, compondo as fontes fixas salienta-se as indústrias, devido aos processos de geração de energia, fabricação e transformação dos produtos, e as móveis correspondem principalmente aos veículos automotores, os quais emitem poluentes oriundos da queima de combustível para a geração de energia (1).

A poluição atmosférica ambiental, ou *outdoor*, representa a concentração de poluentes presentes em ambientes externos, tendo como principais fontes os meios de transporte e as indústrias devido a queima de combustíveis fósseis, constituindo um dos maiores riscos ambientais. A poluição *indoor*, *household air pollution*, representa os poluentes emitidos e concentrados em ambientes internos por equipamentos presentes e por atividades cotidianas, como a cocção de alimentos e sistemas de aquecimento, ambos utilizando biomassa, querosene e carvão. Os poluentes emitidos em ambientes internos tendem a permanecerem mais concentrados e são igualmente prejudiciais á saúde (1, 5).

Os principais poluentes emitidos nos ambientes *outdoor* e *indoor* são os particulados e os gases. O MP consiste em uma mistura complexa de partículas e gotículas líquidas compostas por partículas de poeira, solo, ácidos, produtos químicos orgânicos e metais. O MP é classificado de acordo com seu “diâmetro aerodinâmico equivalente”, o qual considera como as partículas são geradas e onde se depositam nas vias aéreas, sendo assim as partículas são denominadas MP<sub>10</sub>, MP<sub>2,5</sub> e MP<sub>0,1</sub>, quando apresentam diâmetro aerodinâmico equivalente <10, <2,5 e <0,1µm, respectivamente. As partículas com menor área de superfície total apresentam maior eficiência de deposição, atingindo áreas mais periféricas da região pulmonar. As principais fontes de emissão de MP são tráfego rodoviário, queima de combustível fóssil, queima de biomassa, construções e usinas termelétricas (6-8).

Os poluentes atmosféricos gasosos, como o NO<sub>2</sub>, o SO<sub>2</sub> e o CO são emitidos diretamente para o ar pela queima de combustíveis fósseis com o intuito de geração de energia. O O<sub>3</sub> também é um poluente gasoso, no entanto difere em sua formação, é um poluente secundário com alto poder oxidativo formado na atmosfera por meio de reações químicas complexas que ocorrem entre o NO<sub>2</sub> e vários compostos orgânicos voláteis (7, 8).

## **1.1.2 Efeitos dos poluentes atmosféricos na saúde**

### **1.1.2.1 Material particulado**

Os efeitos causados pelo MP na saúde incluem predominantemente o sistema respiratório e cardiovascular. A inalação de MP causa estresse oxidativo e inflamação sistêmicos, agregação plaquetária, vasoconstrição, disfunção endotelial, aumenta níveis de pressão arterial e frequência cardíaca, e causa progressão aterosclerótica e vulnerabilidade plaquetária (9). Apesar de afetar toda a população, a idade e condição de

saúde podem aumentar a susceptibilidade dos indivíduos. Estudos mostram que a exposição crônica ao MP<sub>10</sub> causa aumento da agregação plaquetária, dos níveis de fibrinogênio, de colesterol total e de triglicerídeos, além de elevação transitória de biomarcadores pró-inflamatórios e aumento da pressão arterial (10, 11). O aumento na concentração de MP<sub>10</sub> em 10 µg/m<sup>3</sup> levou a 12% (95% CI, 4–22%) de aumento em sintomas severos de asma em crianças (34). Em contrapartida, a redução da concentração de MP<sub>10</sub> em 10 µg/m<sup>3</sup> resultou na atenuação do declínio da função pulmonar em adultos (12).

O aumento da concentração de MP<sub>2,5</sub> em 10 µg/m<sup>3</sup> foi associada com elevação de 9% (95% CI, 3–16%) na mortalidade cardiopulmonar, 4.5% (95% CI, 1.1– 8.0%) em eventos coronários isquêmicos agudos e 0.8% (95% CI, 0.3–1.3%) no risco de hospitalização por evento cerebrovascular (Pope, 2002, 2006; Dominici 2006). A redução na mesma proporção da concentração de PM<sub>2,5</sub> resultou em uma queda de 27% (95% CI, 5–43%) na mortalidade por todas as causas (13, 14). Logo após a exposição deste poluente, ocorre o aumento dos níveis de TNF- $\alpha$ , IL-6, resistina e leptina (15, 16).

A inalação do MP<sub>0,1</sub>, considerado o MP ultrafino, está associado com sintomas como tosse, redução do pico de fluxo expiratório, e aumento do uso de fármacos e de admissão hospitalar por pessoas com asma (16-18). Devido a sua capacidade aumentada de penetração no pulmonar, efeitos sistêmicos são igualmente observados, causando estresse oxidativo, inflamação, morte celular, mutações do DNA e modificações epigenéticas (19, 20).

### **1.1.2.2 Poluentes gasosos**

Os poluentes gasosos são capazes de interagir com os mecanismos de defesa pulmonar através da redução da depuração mucociliar, redução da atividade de macrófagos, depleção da defesa antioxidante das vias aéreas (21, 22). Esta exposição pode resultar em um ambiente celular pró-oxidante e afetar os componentes da cadeia respiratória mitocondrial, levando a atenuação da produção de energia e causar disfunção ou dano celular (23, 24).

A inalação de concentrações de O<sub>3</sub> acima dos níveis preconizados pela OMS está relacionada com efeitos na saúde humana, incluindo problemas respiratórios, redução da função pulmonar, desencadear asma e contribuir para o desenvolvimento de outras doenças respiratórias. A elevada capacidade oxidativa deste gás faz com que sua inalação

resulte em estresse oxidativo e inflamação, não somente pulmonar, mas sistêmica também. Observa-se, após exposição ao O<sub>3</sub>, o aumento dos níveis de séricos de interleucina-6 (IL-6), endotelina-1 (ET-1), triglicerídeos, lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL), além de redução dos níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL) (10, 25, 26).

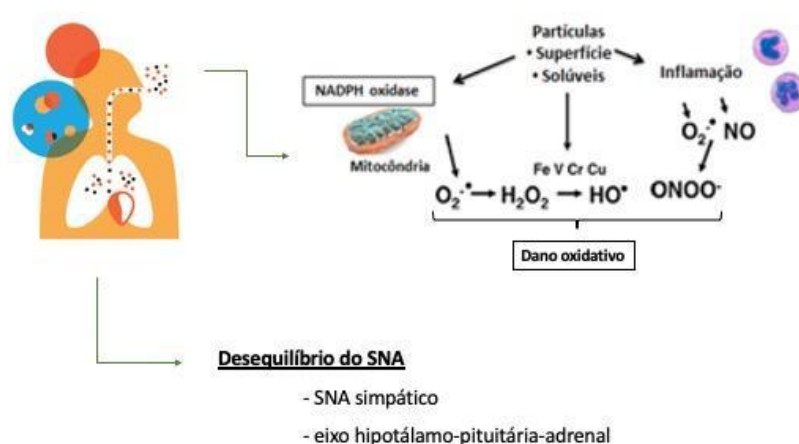
Os efeitos à saúde podem ser mais severos e numerosos quando a concentração do poluente está elevada, como em períodos de clima ensolarado e quente. Tendo em vista que o O<sub>3</sub> é um poluente secundário e sua formação depende de uma reação fotoquímica, em dias com maior incidência de luz solar maiores níveis de O<sub>3</sub> são detectados. Outra condição que aumenta o risco da exposição de O<sub>3</sub> é a realização de exercício, sendo observadas alterações na função pulmonar e inflamação pulmonar em indivíduos adultos saudáveis expostos ao O<sub>3</sub> durante exercício intermitente (27, 28). Estudos investigando a exposição humana controlada ao O<sub>3</sub> observou que elevadas concentrações deste poluente causam inflamação das vias aéreas, caracterizada pelo aumento de neutrófilos e citocinas pró-inflamatórias. A exposição ao O<sub>3</sub> ocasiona o aumento de estresse oxidativo sistêmico, dos níveis de ET-1, além de ter uma associação positiva da exposição ao ozônio com os níveis de IL-6 (10, 25).

Dentre os efeitos da exposição ao NO<sub>2</sub> sobrepõe-se os sintomas respiratórios. Estudos mostram aumento da inflamação das vias aéreas, piora em quadros de tosse e chiado pulmonar, redução da função pulmonar, maior recorrência de ataques de asma e maior probabilidade de admissões em serviços de emergência e hospitais (29). Além disso, já é estabelecida a associação da exposição aguda ao NO<sub>2</sub> com dano cardiovascular, efeitos metabólicos, baixo peso ao nascer e maior risco de morte prematura, bem como da exposição crônica com aumento dos níveis de colesterol total e lipoproteína de baixa densidade (LDL), maior incidência de diabetes mellitus tipo 2, incidência de câncer e mortalidade (29).

### **1.1.3 Mecanismos fisiopatológicos da poluição atmosférica**

Os mecanismos responsáveis pelos efeitos causados na saúde pela inalação da poluição atmosférica têm como base a capacidade destes compostos de desencadear estresse oxidativo e inflamação. A inalação dos poluentes presentes no ar é capaz de formar espécies reativas de oxigênio (ERO) diretamente através da superfície das partículas, por compostos solúveis, como metais de transição e compostos orgânicos, disfunção mitocondrial e da alteração da atividade de enzimas, como a NADPH oxidase.

Uma vez estabelecido o estresse oxidativo causa oxidação de proteínas, peroxidação lipídica, alterações na sinalização celular, dano ao DNA e indução de resposta pró-inflamatória. Ademais, ocorre a liberação de mediadores pró-inflamatórios através de células epiteliais e macrófagos alveolares, ativação de vias sensíveis à estímulo redox (ex:



Fonte: Adaptada de Aguilera et al. 2016; Fraunberger et al. 2016; Pope et al. 2016

NF- $\kappa$ B), levando a produção de citocinas pró-inflamatórias (TNF- $\alpha$ ) e quimiocinas, as quais amplificam a resposta imune(30-32) (Figura 1).

Figura 1. Mecanismos responsáveis pelos efeitos causados pela inalação da poluição atmosférica, incluindo estresse oxidativo, inflamação e efeitos sobre o sistema nervoso autônomo.

O primeiro local atingido é o sistema pulmonar, no entanto a capacidade dos poluentes de migrarem para a circulação e alcançarem outros órgãos aumenta o dano causado pelos mesmos, da mesma forma que os mediadores oxidativos e inflamatórios formados no tecido pulmonar podem atingir a circulação e órgãos adjacentes. Com a migração dos mediadores oxidativos e inflamatórios há a liberação de adipocinas (ex: resistina e adiponectina) e proteínas de fase aguda (ex: fibrinogênio, fator de coagulação, proteína C reativa), além de alterações pró-trombóticas e hematológicas de coagulação, sendo uma via associada a alterações que contribuem para o desenvolvimento de aterosclerose, disfunção endotelial, hipertrofia ventricular e doenças cardiovasculares e metabólicas (9, 13, 26, 30, 32, 33).

Outra possível via responsável pela fisiopatologia das alterações induzidos pela poluição atmosférica é o desequilíbrio no sistema nervoso autônomo. Os poluentes *per se* ou constituintes redox ativos nos pulmões formados a partir da inalação dos poluentes podem estimular receptores pulmonares e terminações nervosas, causando uma ativação

do sistema nervoso autônomo simpático e do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. Um desequilíbrio autonômico agudo poderia favorecer o sistema simpático sobre parassimpático, podendo ocorrer alterações rápidas na frequência cardíaca, na pressão arterial e alterações eletrocardiográficas (anormalidades de repolarização) (26, 34-36). Este desequilíbrio é responsável por alterações subclínicas que incluem disfunção endotelial, vasoconstrição, aumento no potencial de arritmias, hipertensão, aumento o risco do desenvolvimento de doenças cardiovasculares.

Sendo assim, ambas as vias contribuem para o mecanismo fisiopatológico desencadeado pela exposição a poluição atmosférica e aumenta a suscetibilidade da população de desenvolver doenças agudas e crônicas (30-32, 37).

## **1.2 Inatividade física**

Os avanços tecnológicos, as mudanças nos padrões de transporte e o aumento da urbanização impostas à sociedade contribuíram de forma significativa para maiores níveis de inatividade física, atingindo 70% da população em países desenvolvidos. Dados mundiais indicam que 1 a cada 4 indivíduos, o que significa 1,4 bilhão de pessoas, não atingem as recomendações de atividade física semanais da OMS (38, 39). As consequências deste padrão de vida sedentário incluem impactos negativos na saúde, no meio ambiente, no desenvolvimento econômico, no bem-estar e na qualidade de vida. Estima-se que a inatividade física é responsável por 6 a 10% das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) mais prevalentes e por 9% da mortalidade precoce, o que representa mais de 5,3 milhões dos 57 milhões de mortes que ocorreram no ano de 2008 (40). No ano de 2013, o custo global da inatividade física foi estimado em \$54 bilhões ao ano em assistência a saúde de forma direta e um adicional de \$14 bilhões atribuídos a perda de produtividade (40).

O impacto causado pelo estilo de vida sedentário contribui para a classificação da inatividade física como um fator de risco comparável a obesidade e tabagismo, e um preditor independente de mortalidade. Tendo os indivíduos fisicamente inativos 20 a 30% maior risco de mortalidade quando comparados aos ativos. Sem a contribuição da inatividade física, a expectativa de vida da população mundial poderia aumentar em 0,68 anos. No Brasil, 47% da população foi classificada como sedentária no ano de 2016 (41). A redução da prática de atividade física durante horário de lazer e o comportamento sedentário em casa e durante o trabalho, bem como o maior uso de carros, ônibus, trem contribui para a insuficiência de atividade física. Além disso, o aumento da violência e

crimes, poluição, alta densidade de tráfego veicular, falta de parques, calçadas e locais para esporte e recreação desencorajam as pessoas a terem um comportamento mais ativo (42).

### **1.2.1 Inatividade física como fator de risco para o desenvolvimento de doenças**

A inatividade física é uma condição associada a inúmeros fatores de riscos para doenças cardiovasculares e metabólicas. Esta associação está baseada no comportamento sedentário contribuir para aumento do índice de massa corporal (IMC) e circunferência da cintura (CC), elevação da pressão arterial, aumento dos níveis de colesterol total, LDL, triglicérides, e da resistência à insulina. Além de estar positivamente associada a frequência cardíaca (FC) de repouso e adiposidade e negativamente associado ao condicionamento cardiorrespiratório (43, 44). Ademais, observou-se que a inatividade física pode alterar a estrutura e função vascular, através de aumento da rigidez e da espessura arterial e da diminuição da função endotelial (45, 46).

O comportamento sedentário demonstrou influenciar a resposta inflamatória, relacionando-se com maiores níveis de adipocinas e inflamação de baixo-grau, incluindo elevação dos níveis de proteína C-reativa e IL-6, e diminuições na transcrição do mRNA da citocina anti-inflamatória IL-10, além de um desequilíbrio na expressão de citocinas pró e anti-inflamatórias (45, 46). Este cenário inflamatório é capaz de ativar a produção de ERO, apresentando grande importância na patogênese de doenças como as cardiovasculares particularmente pela associação da produção de ânion radical superóxido, o qual é capaz de piorar a função endotelial contribuindo para o quadro clínico da hipertensão (45-47).

A produção de EROs pode afetar a capacidade oxidativa no músculo esquelético através de alterações em marcadores de estresse oxidativo, na morfologia muscular, bem como em várias vias bioenergéticas e atividades enzimáticas acopladas ao metabolismo energético (48, 49). A capacidade oxidativa muscular é amplamente determinada pelas mitocôndrias, por ser o principal produtor de adenosina trifosfato (ATP) e prover suprimento de energético para a manutenção da função celular. Além disso, mantém a homeostase de  $Ca^{2+}$  e a produção e remoção de ânion radical superóxido, que é controlado pelo potencial de membrana mitocondrial. Através destas funções, a mitocôndria interage com as vias de sinalização celular controlando a resposta celular ao estresse, metabolismo energético e a expressão de genes redox-sensíveis. Portanto, a disfunção mitocondrial e

o baixo volume mitocondrial causados pela inatividade física podem afetar diversas funções fisiológicas e estados de doenças (50).

Especificamente sobre os efeitos na saúde metabólica decorrentes do estilo de vida sedentário, destacam-se alterações nos níveis de insulina e glicose séricas e resistência a insulina, estando associada a disfunção endotelial devido a inadequação entre as vias de sinalização fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K) e proteína quinase ativada por mitógenos (MAPK). Na resistência a insulina, a sinalização de PI3K é reduzida, levando à diminuição da disponibilidade de óxido nítrico, embora a sinalização de MAPK não seja afetada, levando a uma maior produção de endotelina-1, apoptose de células endoteliais e inflamação (51). A inatividade física ainda resulta em períodos prolongados de hiperglicemia pós-prandial, a hiperglicemia pode resultar em aumento do estresse oxidativo, apoptose e aumento da permeabilidade vascular. Estes resultados demonstram os efeitos da inatividade física na disfunção metabólica e vascular (43, 51).

A inflamação crônica advinda da inatividade física e da adiposidade abdominal associada a ela acarreta no aumento dos níveis de citocinas pró inflamatórias, como aumento de IL-1, IL-6 e TNF- $\alpha$ . Esse quadro inflamatório crônico também contribui para o desenvolvimento e progressão de doenças crônicas não transmissíveis e estão envolvidas na patogênese da resistência à insulina, aterosclerose, neurodegeneração e crescimento tumoral (52-54).

### **1.3 Exercício físico**

A atividade física abrange uma ampla gama de atividades, como caminhada, ciclismo, esportes, recreação ativa e inclui atividades realizadas no trabalho ou em casa. O exercício físico é definido como uma atividade física planejada, estruturada e repetitiva, a qual tem como objetivo final ou intermediário a melhoria ou manutenção da aptidão física. Todos os tipos de atividade física podem causar benefícios a saúde quando realizadas regularmente e com duração e intensidade suficientes. Sendo assim, a prática de exercício físico apresenta inúmeros benefícios a saúde. Dentre estes efeitos destacam-se: prevenção e manejo de doenças crônicas não transmissíveis, abrangendo doenças cardiovasculares, acidente vascular cerebral (AVC), DM2, câncer, além de auxiliar na manutenção de peso corporal, na saúde óssea, melhorar o condicionamento muscular e cardiorrespiratório, a saúde mental e a qualidade de vida (39).

O exercício físico melhora o condicionamento cardiorrespiratório, sendo que o condicionamento apresenta uma relação dose-resposta direta com intensidade,

frequência, duração e volume. Ainda, está associado a saúde metabólica uma vez que reduz risco de DM2 e síndrome metabólica. Dados demonstram que 150 minutos de atividade de intensidade moderada e vigorosa por semana resultam em menores riscos. O exercício regular também está relacionado com prevenção de câncer de mama e cólon, nesses casos a realização de atividade física com intensidade moderada e vigorosa por pelo menos 30-60 minutos por dia são necessários para maior redução de risco (55-57).

Portanto, a recomendação de atividade física para adultos com idade entre 18-64 anos é de no mínimo 150 minutos de atividade física aeróbica de intensidade moderada durante a semana, ou 75 minutos de atividade física aeróbica de intensidade vigorosa no mesmo período, ou uma combinação equivalente de atividade física aeróbica moderada e vigorosa. Para obter benefícios adicionais à saúde, os adultos devem aumentar sua atividade física aeróbica de intensidade moderada para 300 minutos por semana ou se envolver em 150 minutos de atividade física aeróbica de intensidade vigorosa por semana. Enquanto atividades de fortalecimento muscular devem ser realizadas envolvendo os principais grupos musculares em 2 ou mais dias por semana (39, 57).

### **1.3.1 Os benefícios à saúde advindos da prática de exercício físico**

A prática de exercício físico é um reconhecido fator de prevenção e tratamento de doenças (58). As adaptações crônicas causadas pelo exercício incluem alterações metabólicas, vasculares, cardíacas, musculares e no tecido adiposo. Dentre esses efeitos, é possível observar melhora da sensibilidade à insulina, captação de glicose, oxidação de ácidos graxos no fígado, no músculo esquelético e no tecido adiposo. No fígado também observou-se aumento de gliconeogênese, *de novo* lipogênese e redução da concentração de lipídios. Dentre os efeitos cardiovasculares destacam-se o aumento do fluxo sanguíneo, vasodilatação, maior disponibilidade de oxigênio, maior permeabilidade da membrana muscular e do transporte de ácidos graxos, o aumento da capacidade cardiorrespiratória, redução da frequência cardíaca em repouso e da pressão arterial. No músculo esquelético é possível observar aumento da massa muscular, da capacidade oxidativa mitocondrial bem como biogênese mitocondrial. Ainda, há o aumento da mobilização de triglicerídeos e a redução do depósito de tecido adiposo (59).

Uma meta-análise demonstrou que tratamentos não farmacológicos como intervenção dietética e exercício são superiores a intervenções farmacológicas na prevenção de diabetes (60). Outro estudo demonstrou redução de 2,4 mmHg da pressão arterial sistólica (PAS) e 1,6 mmHg da pressão arterial diastólica (PAD) em indivíduos

saudáveis e, em pacientes hipertensos, redução de 6,9 mmHg a PAS e 4,9 mmHg da PAD com a realização de exercício aeróbio (61). Ainda, o exercício melhora a função endotelial através da redução da biodisponibilidade endógena de endotelina-1 e por estimular a liberação de óxido nítrico (NO) pelas células endoteliais, reduzindo a vasoconstrição (62). O exercício regular também contribui para atenuar a disfunção autonômica causada pelo envelhecimento, condição que aumenta a atividade do sistema nervoso simpático em diversos tecidos periféricos (63).

O exercício aumenta a captação de glicose e de ácidos graxos, além de fazer a oxidação dos ácidos graxos no músculo esquelético. A meta-análise de Kodama e colaboradores (2009) incluiu resultado de 25 ensaios clínicos randomizados e demonstrou que a intervenção de exercício sem uso de fármacos ou terapia dietética resultou em aumento dos níveis de HDL em 2,53 mg/dL (64). O ensaio clínico randomizado conduzido por Kraus e colaboradores (2011) realizou uma intervenção de 24 semanas de exercício e resultou em aumento de 4,3 mg/dL de HDL e redução de 1,9 mg/dL nos níveis de LDL e 28,4 mg/dL nos níveis de triglicérides (65). Estudos realizados com indivíduos diabéticos observaram que o exercício aeróbio reduziu os níveis de glicose sobre a curva em 3,4-26,6% e a prevalência de hiperglicemias em 24h em até 65%, além da redução dos níveis de HbA<sub>1c</sub> em 0,67% (66, 67). Portanto, as adaptações benéficas em resposta ao exercício levam à redução da resistência à insulina, DM2, doenças cardiovasculares, síndrome metabólica e obesidade.

### **1.3.2 Exercício físico e estado redox**

A realização de uma única sessão de exercício pode causar aumento da produção de ERO através da contração das fibras musculares, resultando em estresse oxidativo e dano celular. Contudo, a prática regular do exercício físico causa o aumento da produção de EROs, os quais atuam como mediadores da sinalização fisiológica, regulação da defesa antioxidante e dano oxidativo, gerando uma adaptação benéfica e aumentando a capacidade oxidativa muscular (48). Sendo assim, o exercício é associado com alterações em favor da capacidade oxidativa muscular, incluindo diferenciação das fibras musculares e biogênese mitocondrial. A formação de ERO durante o exercício ocorre em diversos locais da célula, incluindo mitocôndria, peroxissoma, citosol pela ação da enzima xantina oxidase, e membranas através das enzimas lipooxigenase e NADPH oxidase (68, 69).

As ERO formadas em resposta ao exercício apresentam papel importante na sinalização da angiogênese, na regulação do coativador-1 alfa do receptor ativado por

proliferador do peroxissoma (PGC-1 $\alpha$ ), da hemeoxigenase 1 e das proteínas de choque térmico, como a HSP60 e HSP70, no músculo esquelético (70, 71). Ainda, a prática de exercício está associada com a ativação de vias como MAPK, PI3K/Akt e a regulação redox do fator nuclear *kappa* B(NF- $\kappa$ B) (72, 73). A ativação da MAPK pelo exercício regula a expressão de GLUT-4 e PGC-1 $\alpha$  no músculo esquelético, podendo mediar a detecção e neutralização de ERO através da regulação de enzimas antioxidantes. Os fatores de transcrição da MAPK são importantes reguladores da proliferação celular, apoptose, inflamação e reparo no DNA e sua indução pelo exercício pode aumentar a regeneração muscular. O exercício ativa a via de sinalização PI3K/Akt a qual apresenta grande importância na regulação metabólica. A ativação de fator de transcrição nuclear NF- $\kappa$ B pela realização de exercício promove adaptações positivas que regulam o estado redox, através do aumento da transcrição de genes antioxidantes, além de regular a resposta imune e inflamatória (72, 73).

### **1.3.3 Exercício físico e inflamação**

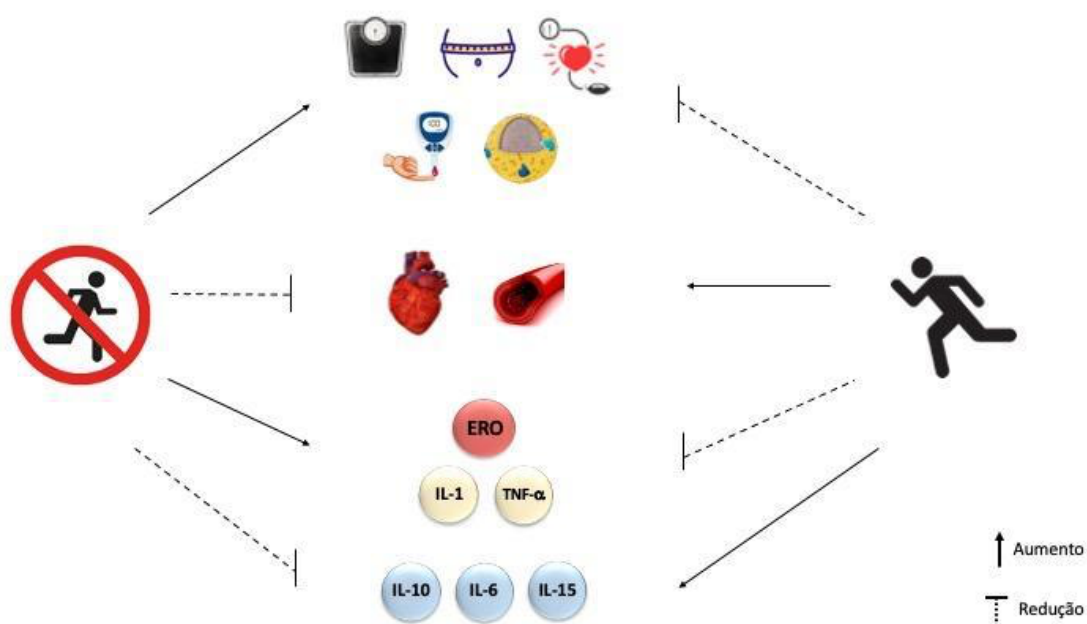
A realização de exercício de forma aguda ou crônica induz uma resposta inflamatória. No entanto, um perfil anti-inflamatório é observado nos marcadores inflamatórios de indivíduos que praticam exercícios, tendo uma resposta predominante anti-inflamatória e a supressão de marcadores pró-inflamatórios. Por outro lado, a inatividade física é responsável pela condição crônica de inflamação, caracterizada pelo aumento modesto nos níveis de citocinas, e quando se inicia a prática de atividade física é observada a redução de marcadores pró-inflamatórios. A contração do músculo esquelético libera miocinas como IL-4, IL-6, IL-7 e IL-15 (73).

A IL-6 liberada pelo músculo esquelético em resposta ao exercício tem efeito anti-inflamatório, tendo como ação a inibição da produção de TNF- $\alpha$  e estimula a liberação de IL-1ra e IL-10. A IL-6 liberada pelo músculo durante o exercício contribui diretamente para os níveis séricos detectados da citocina, onde induz aumento da produção do antagonista do receptor de IL-1 (IL-1ra) e IL-10 pelas células mononucleares do sangue (74). A IL-1ra inibe a transdução de sinal da IL-1b e a IL-10 é capaz de inibir a síntese de citocinas pró-inflamatórias, como o TNF- $\alpha$ . na IL-1ra circulante pode contribuir para proteger contra a destruição de células b mediada por IL-1(75-77).

A IL-6 está envolvida no metabolismo da glicose e dos lipídios, mas tanto a IL-6 quanto a IL-15 desempenham papéis importantes no metabolismo lipídico, ambas estimulando a lipólise via MAPK (52-54, 77). Apesar da IL-6 ser mais reconhecida pelo

seu efeito regulatório no metabolismo glicose e lipídios, esta citocina também exerce importante papel na miogênese. O fator inibidor de leucemia (LIF), membro da família da citocina IL-6, estimula a proliferação de células satélites (78, 79). Tanto a IL-6 quanto a LIF ativam a sinalização de mTORC1 nos miotubos de forma tempo e dose dependente (80).

A resposta inflamatória ao exercício pode ser observada de forma sérica, no músculo esquelético, no tecido adiposo e no endotélio. No músculo esquelético, há o aumento da expressão de PGC-1 $\alpha$ , IL-6 derivada de fator nuclear de células T ativadas e da MAPK, aumento da IL1-ra (IL-1), redução de TNF- $\alpha$  e IL-1, além de maior expressão de macrófagos M2, anti-inflamatórios e redução do tipo M1, pró-inflamatórios. No tecido adiposo, o exercício reduz TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, proteína C-reativa, recrutamento de células imunes, além de reduzir hipóxia, fibrose e causar maior expressão de macrófagos M2. Os efeitos no endotélio demonstraram redução de tecido adiposo perivascular, dos níveis de TNF- $\alpha$  e IL-6 (53, 80). Os principais benefícios do exercício e os efeitos danosos a saúde da inatividade física discutidos até o momento estão ilustrados na Figura 2.



**Figura 2.** Resposta fisiológica e clínica da inatividade física e da realização do exercício físico. A inatividade física aumenta o IMC, CC, pressão arterial, FC de repouso, níveis de colesterol total, LDL-c, triglicérides, glicose séricas e causa resistência a insulina. Reduz função endotelial e cardiorrespiratória. Aumenta a produção de ERO espécies reativas de oxigênio e de marcadores pró-inflamatórios e nestas condições ocorre a redução dos marcadores anti-inflamatórios. O exercício apresenta respostas oposta, sendo observada a redução do IMC, da CC, da pressão arterial, da FC frequência cardíaca de repouso, níveis

de colesterol total, LDL, triglicerídeos, glicose séricas e causa resistência a insulina. Melhora a função endotelial e o condicionamento cardiorrespiratório. Atenua o estresse oxidativo e a expressão de marcadores pró-inflamatórios e juntamente com o aumento dos marcadores anti-inflamatórios. IMC: índice de massa corporal ; CC: circunferência da cintura; FC: frequência cardíaca; LDL-c: lipoproteína de baixa densidade; ERO: espécies reativas de oxigênio. Fonte: Autoria própria.

#### **1.4 Interação entre poluição atmosférica e exercício físico**

As modificações decorrentes da urbanização e da globalização, caracterizadas por avanços tecnológicos e econômicos contribuíram para o estilo de vida sedentário e para o agravamento da poluição atmosférica (81). Ambas as condições estão associadas com estresse oxidativo e inflamação e, conseqüentemente, contribuindo para a gênese e agravamento de doenças. A atividade física poderia ser uma fácil resolução para o comportamento sedentário e suas conseqüências à saúde, no entanto diversos fatores devem ser considerados quando se adiciona a poluição atmosférica no mesmo cenário (58).

A combinação de poluição do ar e exercício físico deve ser cuidadosamente considerada, especialmente devido as adaptações fisiológicas do sistema respiratório decorrentes do exercício. Ao iniciar uma sessão de exercício ocorre um aumento da demanda metabólica, do consumo de oxigênio, maior produção de gás carbônico, e conseqüentemente, o aumento da taxa ventilatória e, com a evolução da atividade, há a alteração do padrão respiratório de nasal para oronasal. Estas adaptações acarretam maior quantidade de ar inalado e na perda da passagem do ar pela primeira linha de defesa do sistema respiratório, a defesa mucociliar. Portanto, quando o exercício é realizado em ambientes poluídos, há maior inalação de poluentes e deposição de partículas no pulmão, o que poderia causar danos adicionais comparado a condição de repouso (82).

##### **1.4.1 Fatores que influenciam a exposição à poluição atmosférica durante o exercício físico**

Características do exercício podem ser variáveis determinantes na maior exposição à poluição do ar, como por exemplo, a intensidade e duração da sessão, bem como o local onde foi realizada. O aumento da intensidade do exercício está diretamente relacionado com a maior deposição de partículas nos pulmões, observando-se que após o exercício de intensidade moderada a deposição de partículas é 4,5 vezes maior do que em repouso, podendo chegar a até 10 vezes após exercício de alta intensidade (82). Este

aumento pode causar toxicidade pulmonar e redução aguda da função pulmonar. No entanto, ao avaliar o efeito da exposição à poluição durante ciclismo em baixa e alta intensidade não foi demonstrada diferença na função pulmonar, na fração de óxido nítrico exalado (FeNO) e na variabilidade da frequência cardíaca entre as intensidades (83, 84). A duração do exercício influencia a exposição a poluição uma vez que quanto maior o tempo de exposição maior a quantidade de partículas que podem ser inaladas.

Referente ao local da realização de exercício, esta escolha é crucial quando consideramos a concentração de poluentes atmosféricos em determinada localização. Estudos mostram que os efeitos do exercício podem variar de acordo com o nível de poluição no ar. A prática de exercício apresenta efeitos benéficos quando realizada em ambientes com baixa concentração de poluição, porém quando realizada em locais com altas concentrações a poluição pode reverter os benefícios, sendo isto observado em crianças, adultos e idosos (85, 86).

O estudo *Cohort of African American and Dominican Children*, conduzido na área urbana da cidade de Nova York, demonstrou que crianças fisicamente ativas apresentavam 25% maior exposição ao poluente BC e redução da inflamação de vias respiratórias comparadas com crianças que não eram ativas fisicamente. No entanto, a exposição a elevadas concentrações de BC anula a proteção associada ao exercício na inflamação das vias respiratórias (87). Outro estudo em crianças, investigando o risco de desenvolvimento de asma em áreas com alta e baixa concentração de O<sub>3</sub>, concluiu que há um maior risco relativo de desenvolver asma em crianças fisicamente ativas comparadas com não ativas em área de elevada concentração do poluente, o que não foi observado na área de baixa concentração (17).

O mesmo é observado em idosos, um estudo investigando os efeitos respiratórios e cardiovasculares de 2h de caminhada em ruas com alto e baixo nível de poluição em indivíduos saudáveis, com DPOC ou com doença cardíaca isquêmica. Neste estudo observou-se que caminhadas em uma rua com elevados níveis de poluentes anulam ou reverterem os benefícios cardiorrespiratórios do exercício. A exposição aos poluentes suprimiu o aumento induzido pela caminhada no volume expiratório forçado em um segundo (FEV<sub>1</sub>), mesmo que todos os participantes tenham apresentado melhora nessa variável em ambas as concentrações. Ainda, os participantes saudáveis demonstraram redução na rigidez arterial após a caminhada em baixos níveis de poluição, benefício que foi perdido quando a caminhada foi realizada em rua com altos níveis de poluição. Os indivíduos com DPOC e as doenças isquêmicas do coração tiveram redução na velocidade

da onda de pulso quando caminhando na rua menos poluída, e após caminhar na rua altamente poluída esta resposta foi atenuada (85, 88).

No entanto, estudos de coorte como a *Danish Diet, Cancer, and Health cohort* concluíram que a exposição a elevadas concentrações de poluentes não reduziram os benefícios da atividade física observados na incidência e recorrência de infarto do miocárdio. Ademais, a coorte *Swiss Cohort Study on Air Pollution and Lung and Heart Diseases (SAPALDIA)* mostrou que a atividade física pode proteger contra os efeitos vasculares em locais com baixa concentração de poluição (86, 89).

A atividade física demonstrou potencial de reduzir efeitos agudos negativos causados pela exposição a elevadas concentrações de poluentes nas vias respiratórias em indivíduos adultos saudáveis, no entanto, quando estes resultados foram comparados com baixas concentrações de poluição, a elevada concentração atenuou os benefícios do exercício (90). Quando avaliada a exposição de um treinamento físico de 12 semanas realizado em ambiente urbano e rural, observou-se aumento da contagem de leucócitos e neutrófilos, bem como níveis de NO exalado após o treinamento no grupo urbano, enquanto no grupo rural não teve alteração (91).

A realização de exercício em local indoor e outdoor também é tópico de discussão. A qualidade do ar de ambientes internos pode ser melhor do que ao ar livre tendo em vista o efeito de proteção de edifícios, sistemas de ventilação e dispositivos de purificação de ar. No entanto, é possível observar uma pior qualidade do ar nestes ambientes quando se avalia a diferença de concentração de poluentes em locais internos e externos. Um estudo investigando cinco locais, incluindo uma estação de trem subterrânea, uma fazenda, um local urbano, dois locais próximos a vias de tráfego de veículos demonstrou que os níveis de poluição eram maiores nas instalações internas. Além disso, observou-se que em locais subterrâneos apresentavam maiores níveis de poluição do ar em relação aos ambientes externos. A realização de exercício nestes locais causou maiores níveis de leucócitos totais e altos níveis de neutrófilos e monócitos, 2 horas e 24 horas após o exercício, respectivamente, em indivíduos jovens e saudáveis. Os aumentos observados em neutrófilos e monócitos foram impulsionados pelos altos níveis de poluição do ar na estação de trem subterrânea (92).

A exposição a poluição do ar na realização de exercícios em ambientes internos ainda é um tópico com dados insuficientes na literatura, tendo seus estudos um enfoque em arenas de gelo. Os estudos avaliando jogadores de hóquei e patinadores mostraram níveis aumentados de poluentes nos rinques de patinação e detectaram efeitos adversos à

saúde, como coordenação e função sensorial prejudicadas, alterações nas funções cardíaca e pulmonar, além de dores de cabeça, fadiga, sonolência e diminuição da função pulmonar relacionados a prática de exercícios (93, 94). A exposição a elevadas concentrações de CO e NO<sub>2</sub> nestes locais foi associada a sintomas de rinite, tosse, dor de cabeça, tontura, fadiga e náusea. A baixa qualidade do ar observada nestes locais pode ser advinda da penetração de poluentes outdoor, atividades internas intensas, um grande número de pessoas se exercitando, ventilação insuficiente e salas relativamente pequenas. Tendo como fontes de poluentes os próprios ocupantes, devido ao aumento da taxa de ventilação durante a atividade de exercício, que pode variar de acordo com seu nível metabólico (93).

Além disso características dos indivíduos realizando exercício podem influenciar na sua resposta ao exercício, destacando-se condição clínica pré-existente. Sendo a obesidade um exemplo desta influência, devido a esta condição estar acompanhada de comprometimento da função pulmonar, juntamente com diminuição da complacência torácica e o aumento da resistência das vias aéreas, alterando o padrão ventilatório (95, 96). A obesidade também é caracterizada pela diminuição da resposta imunológica, estresse oxidativo, aumento de citocinas pró-inflamatórias e inflamação prolongada, o que pode contribuir para a aumento da incidência de doenças e mortalidade por todas as causas (30, 97, 98). Portanto, uma suscetibilidade aumentada de pessoas obesas à exposição à poluição do ar pode ser justificada pelo estresse oxidativo e inflamação crônica de baixo grau que segue essa condição. Um estudo da coorte SAPALDIA demonstrou que a melhora da qualidade do ar atenua o declínio da função pulmonar em participantes com peso normal e abaixo do peso. O mesmo não foi observado em indivíduos obesos, nenhuma melhora foi observada, destacando a importância de contemplar os efeitos à saúde da exposição à poluição do ar e da obesidade em conjunto (99).

#### **1.4.2 Benefícios do exercício e os danos causados pela exposição adicional relacionada a sua prática**

Os estudos realizados investigando os efeitos da realização do exercício em ambientes poluídos apresentam resultados divergentes. Atletas demonstraram dano epitelial precoce e processo de proteção antioxidante nas vias respiratórias superiores imediatamente após realizar uma corrida de 8 km (100). Adultos saudáveis realizando exercício intermitente em exposição a *traffic-related air pollution* (TRAP) tiveram

aumento da função pulmonar mesmo em elevada concentração de poluição, no entanto foi observado indução de resposta inflamatória pulmonar e sistêmica nestes indivíduos (101). Outros estudos indicam que a exposição a altos níveis de poluição do ar pode aumentar o risco de inflamação das vias aéreas, reduzir a função pulmonar, aumentar marcadores de toxicidade pulmonar, contribuir para mudanças na pressão arterial e funções vasculares (91, 100, 102, 103).

Contudo, o exercício demonstrou atenuar e retardar o impacto negativo da exposição a elevadas concentrações de partículas, diminuir a retenção de poluentes nos pulmões, aumentar a depuração brônquica e aumentar a concentração de marcadores antioxidantes nas vias respiratórias (90, 100, 104, 105). Ainda, o exercício foi capaz de melhorar o pico de fluxo expiratório, aumentar a função pulmonar e pressão sanguínea (85, 90, 101). Além disso, outros estudos sugerem que os efeitos benéficos do aumento do exercício físico são substancialmente maiores do que o efeito potencial de mortalidade da inalação aumentada de poluentes do ar e o exercício habitual pode reduzir a mortalidade relacionada à poluição do ar (106-108). Em resumo, os efeitos causados pelo exercício regular atenuam o impacto negativo da poluição do ar quando comparada à condição de repouso, aumentando a depuração mucociliar, melhorando a função pulmonar, estimulando a resposta anti-inflamatória, protegendo contra os efeitos vasculares adversos da poluição do ar e podendo reduzir a mortalidade relacionada à poluição.

A prática regular de exercício é a solução para contornar os fatores de risco metabólico como inatividade física e dieta com baixa qualidade nutricional, por estes serem modificáveis e passíveis de gerenciamento. No entanto, a exposição à poluição do ar é uma variável mais complexa, tendo em vista que a inalação de poluentes acontece de forma involuntária. Fatores como intensidade, duração e o local do exercício deve ser levado em consideração, tendo em vista que influenciam na quantidade de poluentes inalada e nos efeitos à saúde causados pela exposição. Portanto, é crucial a investigação dos efeitos causados pela realização do exercício em ambientes não controlados, além de comparar a sua prática em ambientes indoor e outdoor, considerando as diferenças na concentração da poluição entre eles.

A Figura 3 resume os principais efeitos observados com a interação entre poluição atmosférica e exercício físico.

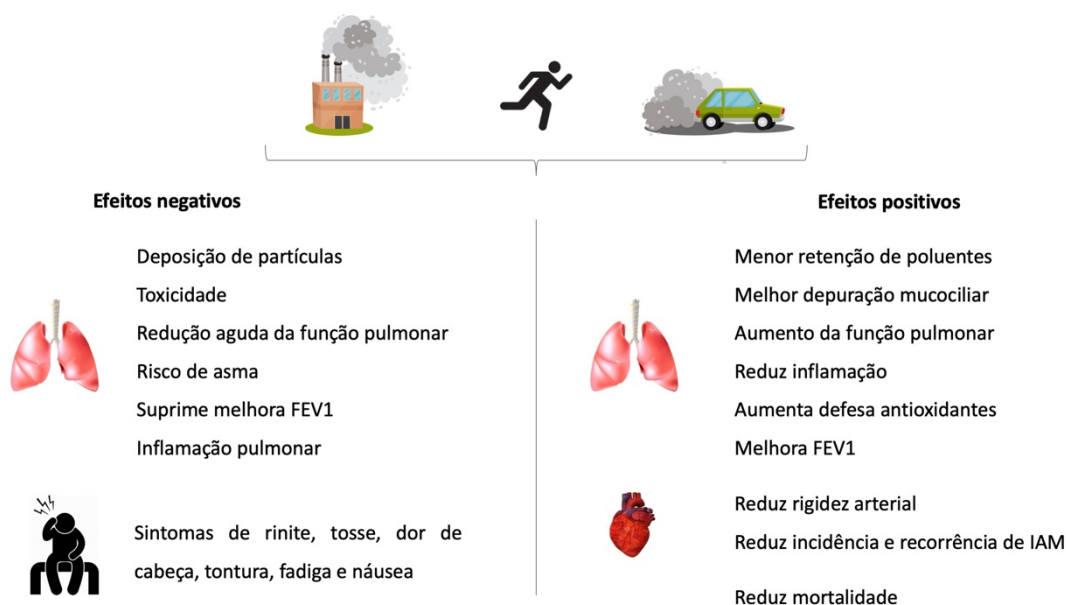


Figura 3. Os principais efeitos observados com a interação entre poluição atmosférica e exercício físico. Os estudos demonstram resultados controversos em resposta ao exercício realizado em ambiente poluído. Dentre os efeitos negativos destacam-se deposição de partículas toxicidade, redução aguda da função pulmonar, inflamação pulmonar e sistêmica, maior risco de desenvolvimento de asma, supressão da melhora induzida pelo exercício do FEV1, sintomas de rinite, tosse, dor de cabeça, tontura, fadiga e náusea. Os efeitos positivos incluem redução da inflamação e aumento da concentração de marcadores antioxidantes nos pulmões, aumento da função pulmonar e da depuração mucociliar, diminuição da retenção de poluentes nos pulmões, melhora no FEV1. A prática regular de exercício foi capaz de reduzir a rigidez arterial, a incidência e a recorrência de infarto do miocárdio, além de reduzir a mortalidade relacionada à poluição do ar. FEV1: Volume expiratório forçado em 1 segundo. Fonte: Autoria própria.

### 1.4.3 Métodos de avaliação da exposição a poluição atmosférica durante o exercício

Variáveis associadas ao exercício como a intensidade e a duração são fatores que influenciam diretamente na ventilação total do exercício. A ventilação total é determinante para a concentração de inalação de poluentes. A intensidade do exercício é caracterizada pela ventilação por minuto atingida em determinado limiar ventilatório, sendo assim, quanto maior a ventilação por minuto maior a intensidade do exercício. Durante um exercício de intensidade moderada a ventilação total é menor quando comparada com a ventilação total de um exercício de alta intensidade. A duração do exercício igualmente influencia a ventilação total, pois quanto mais longa a duração de um exercício, maior é a inalação (82, 94, 109, 110).

Considerando ambos os fatores, a equalização do exercício quando se comparam duas intensidades de exercício deve ser cuidadosamente definida, pois se um exercício de baixa e um de alta intensidade forem realizados por uma duração de tempo específica, a ventilação total será maior nos indivíduos com maior intensidade. No entanto, se o fator de equalização for a distância percorrida, observa-se diferentes duração de exercício referente a cada intensidade praticada, e desta forma é possível observar de fato a influência da intensidade e duração do exercício sobre a ventilação total (94, 95, 109-111).

A avaliação da exposição à poluição do ar durante o exercício físico é realizada de diferentes formas, incluindo câmaras de exposição controladas e exercício ao ar livre. Os estudos utilizando exposição controlada tem como benefício a definição da concentração de poluentes, intensidade e duração do exercício, no entanto estes protocolos não abrangem a exposição dos indivíduos durante a sua rotina, uma vez que a exposição à poluição não ocorre apenas durante o exercício (111-115). Os estudos que utilizam a metodologia de exercício ao ar livre têm como ponto positivo a avaliação da atividade no ambiente real onde a pessoa está exposta diariamente, porém a forma de medir a concentração de poluentes pode limitar esse protocolo. No exercício ao ar livre a exposição a múltiplos poluentes atmosféricos e concentrações de poluentes variáveis de acordo com o local, ventos prevalentes, condições climáticas ou horário do dia, além da proximidade da estrada e intensidade do tráfego (83, 116).

Adicionalmente, se a concentração de poluentes é proveniente de estações de monitoramento na mesma região não se pode garantir que exatamente no local do exercício há a mesma concentração. Sendo assim, o monitoramento com dispositivos pessoais poderiam ser uma alternativa, dentre esses o monitoramento ativo apresenta melhor controle pois é possível avaliar a concentração de poluentes ao longo do tempo. No monitoramento passivo há a mensuração da concentração média de poluentes durante um período específico, não podendo fazer discernimento da exposição durante o exercício com o restante do período de uso do dispositivo (117, 118).

Dentro os estudos já realizados, é possível observar a exposição à diferentes poluentes em ambiente controlado de indivíduos saudáveis, atletas e com doenças pré-existentes. Os trabalhos envolvendo câmaras de exposição comparam o ambiente de ar filtrado e o poluído, incluindo poluentes derivados da exaustão de diesel (DE), O<sub>3</sub> e NO<sub>2</sub>. Indivíduos saudáveis idosos realizando 15 min de exercício de intensidade moderada intercalado com 15 min de repouso por 3h foram expostos ao ar filtrado e a concentrações

de ozônio (70 e 120 ppb) obtiveram aumento dos níveis de endotelina-1 após a exposição ao ozônio, porém não foi observado efeito da exposição nos marcadores inflamatórios (PCR, conjugados de monócitos-plaquetas e atividade de fator de tecido associado a micropartículas) (27).

Adultos saudáveis realizando 30 minutos de ciclismo com baixa e alta intensidade em ar filtrado ou DE apresentaram mais sintomas de garganta e tórax, maiores níveis plasmáticos de NO<sub>x</sub>, após o exercício associado ao DE. Ainda observou-se aumento de FeNO e de norepinefrina plasmática (NE) pós exercícios de alta intensidade em DE e ar filtrado. A ventilação por minuto (VE), o consumo de oxigênio (VO<sub>2</sub>), a produção de gás carbônico (VCO<sub>2</sub>) e o custo de O<sub>2</sub> foi maior na exposição ao DE comparado ao FA durante o exercício de baixa intensidade (83, 104, 119-121).

A exposição ao DE durante teste cardiopulmonar submáximo foi avaliada em pacientes com insuficiência cardíaca, sendo observada maior exposição à partículas durante a exposição ao DE comparado ao ar filtrado, e esta maior exposição afetou negativamente o VO<sub>2</sub> e a captação de oxigênio por batimento cardíaco em repouso (122). A exposição ao DE durante exercício com intensidade moderada promoveu isquemia miocárdica e inibiu a capacidade fibrinolítica endógena em homens com doença coronariana estável (123).

A exposição ao ozônio durante o exercício em indivíduos saudáveis foi avaliada nas concentrações de 100ppb e 200ppb. A inalação de ozônio diminuiu a função pulmonar e aumentou a pressão arterial imediatamente após a exposição (124). O estudo de Gomes e colaboradores (2011) também avaliou a exposição de ao ozônio, neste caso foram avaliados atletas que completaram uma corrida de 8km nas seguintes condições: (1) Ar filtrado + 20°C + 50% umidade relativa do ar; (2) O<sub>3</sub> (0.1 ppm) + 20°C + 50% umidade relativa do ar; (3) Ar filtrado + 31°C + 70% umidade relativa do ar; (4) O<sub>3</sub> (0.1 ppm) O<sub>3</sub> + 31°C + 70% umidade relativa do ar. Os resultados demonstraram aumento significativo na concentração de CC16 e concentração de GSH nas vias respiratórias superiores após a corrida no calor. O ambiente quente, úmido e poluído causou dano epitelial precoce e um processo de proteção antioxidante nas vias respiratórias superiores (100).

A utilização da metodologia experimental de exercício ao ar livre é realizada através do monitoramento de atividade já realizada pelos indivíduos incluídos na pesquisa, como no caso do estudo de Chen e colaboradores (125). Na investigação, indivíduos saudáveis fisicamente ativos relataram a frequência do exercício semanal e o local realizado através de um questionário e a concentração média de PM<sub>2.5</sub> foi

monitorada durante todo o período de acompanhamento em uma estação de monitoramento fixa externa. A concentração de FeNO, a pressão arterial sistólica, a duração da ejeção, a pressão de aumento aórtica e o índice de pressão aórtica foram associados positivamente com a exposição ao PM<sub>2,5</sub> e seus constituintes. No entanto, nenhuma associação com os níveis de citocinas ou pressão arterial diastólica foi observada. Em áreas altamente poluídas, exercícios frequentes podem proteger contra a rigidez arterial associada ao PM<sub>2,5</sub>, mas exacerbar a inflamação das vias aéreas (125).

Estudo realizado em São Paulo avaliou atletas que correram 45 minutos por dia durante 5 dias consecutivos em dois diferentes ambientes em ruas do centro da cidade e em floresta urbana (menos poluído). A concentrações médias de PM<sub>2,5</sub> foi maior na rua, ocorrendo o aumento na frequência cardíaca após um dia de corrida neste ambiente. No dia 5, observou-se depuração mucociliar nasal (MCC) prejudicada no grupo que correu na rua. Após a exposição aos dois ambientes, o número de células no fluido de lavagem nasal foi reduzido após o exercício, sem alterações no tipo de célula e nas concentrações de IL-8 e IL-10 (126).

A exposição a ambientes de alto e baixo tráfego veicular foi avaliada incluindo adultos saudáveis que permaneceram 2h nestes locais nas condições de repouso ou realizando exercício intermitente. O exercício aumentou volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1), razão entre volume expiratório forçado no primeiro segundo e a capacidade vital (VEF1/CV) e o fluxo expiratório forçado intermediário (FEF<sub>25-75%</sub>), no entanto o aumento em 1µg/m<sup>3</sup> na exposição de MP<sub>10</sub> foi associado a diminuição no VEF1 e no pico de fluxo expiratório (PFE) (90).

Indivíduos saudáveis expostos por 8h/dia em área residencial próxima à usina siderúrgica, ou em um campus universitário a aproximadamente 5 km de distância da usina realizaram 30 minutos de exercício intensidade moderada por 5 dias nestes locais. A concentração dos poluentes SO<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub> e CO foram 50-100% maiores próximo a usina, neste ambiente mais poluído observou-se maior taxa de pulso em repouso e menor dilatação mediada por fluxo (127).

Um estudo investigou indivíduos não treinados que realizaram um programa de treinamento aeróbio de 12 semanas, 3 sessões por semana, sendo um grupo em área urbana e outro em área rural. O MP ultrafino foi medido durante cada sessão de treinamento. O treinamento aeróbico em um ambiente urbano aumentou os biomarcadores inflamatórios e houve correlação positiva destes marcadores com a exposição média pessoal de UFPM durante o treinamento (91).

Indivíduos saudáveis que pedalarão por 20 minutos em via de elevado fluxo veicular e em laboratório para ar filtrado apresentaram maior porcentagem de neutrófilos no sangue após o exercício em ambiente poluído. A avaliação de NO exalado, IL-6 plasmático, função plaquetária, níveis séricos de CC16 e número de leucócitos sanguíneos totais não diferiram entre os dois cenários (128, 129).

Tabela 2. Estudos avaliando exposição á poluição atmosférica durante o exercício em ambiente controlado e ar livre.

<b>Autores/ano</b>	<b>Amostra e exposição</b>	<b>Principais resultados</b>
<i>Ambiente controlado</i>		
Silveira <i>et al.</i> , 2022	10 indivíduos do sexo masculino Pedalaram por 50km em uma câmara de exposição ambiental, sendo expostos ao TRAP e ao ar filtrado	Exposição ao TRAP aumentou os níveis de molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1) e fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF)
Cruz <i>et al.</i> , 2022	15 indivíduos saudáveis e fisicamente ativos Realizaram treinamento intervalado de alta intensidade em câmara de exposição ambiental, sendo expostos ao TRAP e ao ar filtrado	Exercício com exposição ao TRAP aumentou a concentração de IL-6, alterou metabolismo de ácidos graxos e impediu a redução mediada por exercício da pressão arterial sistólica
Pasqua <i>et al.</i> , 2020	10 indivíduos saudáveis e fisicamente ativos Exercício em câmara de exposição ambientas (TRAP e ar filtrado) por 90 minutos com coletas de sangue em repouso, após 30, 60 e 90 minutos de exercício	Após 90 minutos de exercício em TRAP observou-se aumento de IL-6 e fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), e redução de IL-10. A exposição ao TRAP resultou em aumento da pressão arterial diastólica e sistólica
Balmes <i>et al.</i> , 2019	87 indivíduos saudáveis (55-70 anos) Exercício com intensidade moderada/ repouso (15 minutos) por 3h em ar filtrado, 70 ppb e 120 ppb de O <sub>3</sub>	Aumento dos níveis de endotelina-1 no grupo exposto ao O <sub>3</sub> Sem efeito em marcadores inflamatórios
Giles <i>et al.</i> , 2018	18 adultos saudáveis e fisicamente ativos Ciclismo por 30 minutos em baixa (30% do VO <sub>2PEAK</sub> ) e alta (60% do VO <sub>2PEAK</sub> ) intensidades, e em repouso em ar filtrado ou DE (300 µg/m <sup>3</sup> de MP <sub>2,5</sub> )	Aumento dos níveis plasmáticos de NOx após exercício em DE Níveis de endotelina-1 2h após exercício de alta intensidade em DE foi maior comparada ao exercício de baixa intensidade e repouso. Sem efeito de DE sobre FMD e pressão arterial
Giles <i>et al.</i> , 2018	18 adultos saudáveis e fisicamente ativos Ciclismo por 30 minutos em baixa (30% do VO <sub>2PEAK</sub> ) e alta (60% do VO <sub>2PEAK</sub> ) intensidades, e em repouso em ar filtrado ou DE (300 µg/m <sup>3</sup> de MP <sub>2,5</sub> )	Aumento dos sintomas de garganta e tórax com DE Aumento de FeNO e NE após exercícios de alta intensidade (DE e ar filtrado)

Vieira <i>et al.</i> , 2016	26 pacientes com insuficiência cardíaca/15 saudáveis Realização de teste cardiopulmonar submáximo em exposição ao ar filtrado e DE (300 µg/m <sup>3</sup> de MP2,5)	Redução de VO <sub>2</sub> e da captação de oxigênio por batimento cardíaco em repouso nos pacientes com insuficiência cardíaca expostos ao DE
Frampton <i>et al.</i> , 2015	24 adultos saudáveis Exercício com intensidade moderada/ repouso (15 minutos) por 3h em ar filtrado, 100ppb e 200ppb de O <sub>3</sub>	Redução da função pulmonar após exposição ao O <sub>3</sub> Aumento da pressão arterial pós-exposição Sem efeitos nas demais medidas da função cardíaca ou vascular
Giles <i>et al.</i> , 2014	18 adultos saudáveis e fisicamente ativos Ciclismo por 30 minutos em baixa (30% do VO <sub>2PEAK</sub> ) e alta (60% do VO <sub>2PEAK</sub> ) intensidades, e em repouso em ar filtrado ou DE (300 µg/m <sup>3</sup> de MP2,5)	Aumento de VE, VO <sub>2</sub> , VCO <sub>2</sub> , e o custo de O <sub>2</sub> durante exercício de baixa intensidade em DE
Wauters <i>et al.</i> , 2014	25 indivíduos saudáveis/ 11 realizaram exercício Exercício por 40 minutos intercalado com 20 minutos de repouso expostos a ar filtrado e (300 µg/m <sup>3</sup> de MP2,5)	Aumento da expressão dos genes CD62P e CD63, associados com ativação plaquetária Sem alterações na agregação plaquetária
Giles <i>et al.</i> , 2012	8 indivíduos fisicamente ativos Exposição por 60 minutos de ar filtrado ou DE (300 µg/m <sup>3</sup> de MP2,5) seguido de 20km de ciclismo	Atenuação da broncodilatação induzida pelo exercício após exposição ao DE Aumento da FC durante o exercício após exposição ao DE Sem alteração no desempenho do exercício.
Gomes <i>et al.</i> , 2011	10 adultos atletas Corrida de 8km em 4 diferentes condições ambientais: 1) Ar filtrado + 20°C + 50% umidade relativa do ar; 2) O <sub>3</sub> (0.1 ppm) + 20°C + 50% umidade relativa do ar; 3) Ar filtrado + 31°C + 70% umidade relativa do ar; 4) O <sub>3</sub> (0.1 ppm) O <sub>3</sub> + 31°C + 70% umidade relativa do ar	Aumento na concentração de CC16 e GSH nas vias respiratórias superiores após a corrida com O <sub>3</sub> e calor Sem diferenças nas contagens de neutrófilos e antioxidantes analisados.
Langrish <i>et al.</i> , 2010	10 indivíduos saudáveis Exercício intermitente por 1h expostos a ar filtrado e NO <sub>2</sub> (4 ppm)	Sem alteração na função vasomotora vascular ou fibrinolítica após exposição ao NO <sub>2</sub>
Mills <i>et al.</i> , 2007	20 indivíduos com doença coronariana estável Exercício moderado por 1h em ar filtrado e 1h a DE (300 µg/m <sup>3</sup> de MP2,5)	Exposição ao DE promoveu isquemia miocárdica e inibição da capacidade fibrinolítica endógena

---

*Ambiente não controlado*

---

Stieb <i>et al.</i> , 2019	72 indivíduos saudáveis (≥55 anos) Exercício cardiorrespiratório em ambiente outdoor e indoor por 10 semanas	Aumento de MP <sub>2,5</sub> em um intervalo interquartil foi associado ao aumento de 1,4% da FC, 5.6% nos níveis de MDA e redução da variabilidade da FC
Chen <i>et al.</i> , 2018	20 indivíduos saudáveis fisicamente ativos Frequência do exercício semanal e o local realizado relatada por questionário Média por hora de MP <sub>2,5</sub> monitorada durante todo o período de acompanhamento em uma estação de monitoramento fixa externa	Associação positiva da concentração de FeNO, a pressão arterial sistólica, a duração da ejeção, a pressão de aumento aórtica e o índice de pressão aórtica com a exposição ao PM <sub>2,5</sub> Sem associação com os níveis de citocinas ou pressão arterial diastólica
Cavalcante de Sá <i>et al.</i> , 2016	38 adultos atletas Corrida de 45 minutos/dia por 5 dias consecutivos em dois ambientes (ruas do centro da cidade de São Paulo e em ‘floresta urbana’, menos poluído)	Maior concentração de MP <sub>2,5</sub> na rua Aumento da FC 1 dia após corrida na rua Redução da depuração mucociliar nasal do dia 5 nos corredores da rua Redução do número de células no fluido de lavagem nasal após exercício nos dois ambientes de exposição Sem alteração nas concentrações de IL-8 e IL-10
Matt <i>et al.</i> , 2016	30 adultos saudáveis Exercícios intermitentes ou repouso por 2h em ambientes de alto e baixo tráfego veicular	Aumentou VEF <sub>1</sub> , VEF <sub>1</sub> / CV e FEF <sub>25-75%</sub> em resposta ao exercício Aumento em 1µg/m <sup>3</sup> na exposição de MP associado a diminuição de VEF <sub>1</sub> e do PEF O aumento do exercício em 1% da frequência cardíaca máxima reduziu os efeitos negativos imediatos dos poluentes sobre o PEF e CV
Liu <i>et al.</i> , 2014	61 indivíduos saudáveis 30 minutos de exercício intensidade moderada por 5 dias em área residencial próxima à usina siderúrgica, ou em um campus universitário a 5 km da usina	Concentração de SO <sub>2</sub> , NO <sub>2</sub> e CO foram 50-100% maiores próximo a usina Maior taxa de pulso em repouso no ambiente. Com maior concentração de poluentes Poluentes foram inversamente associados a dilatação mediada por fluxo
Bos <i>et al.</i> , 2013	24 indivíduos não treinados Programa de treinamento aeróbio de 12 semanas, 3 sessões por semana, em área urbana e área rural MP ultrafino foi medida durante cada sessão de treinamento	Aumento de biomarcadores inflamatórios após o treinamento em ambiente urbano Correlação positiva do aumento de biomarcadores inflamatórios com exposição pessoal ao MP ultrafino
Jacobs <i>et al.</i> , 2010	38 adultos saudáveis Ciclismo por 20 minutos em via de elevado fluxo veicular e em ar filtrado (ambiente controlado)	Aumento da porcentagem de neutrófilos no sangue após o exercício em via poluída.

---

Sem alterações em NO exalado, IL-6 plasmático, função plaquetáriaCC16 e número de leucócitos sanguíneos totais

---

CO: monóxido de carbono; FEF25–75: fluxo expiratório forçado intermediário; MP; material particulado; NE: norepinefrina plasmática; NO: óxido nítrico; NO<sub>2</sub>: dióxido de nitrogênio; O<sub>3</sub>: ozônio; PEF: pico de fluxo expiratório; SO<sub>2</sub>: dióxido de enxofre; VE: ventilação por minuto; VCO<sub>2</sub>: produção de gás carbônico; VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo; VEF1/CV: razão entre volume expiratório forçado no primeiro segundo e a capacidade vital; VO<sub>2</sub>: consumo de oxigênio.

## 1.5 Referências

1. WHO. WHO **global air quality guidelines - Particulate matter (PM 2.5 and PM 10 ), ozone, nitrogen dioxide, sulfur dioxide and carbon monoxide** Geneva: World Health Organization; 2021.
2. [http://www.who.int/topics/air\\_pollution/en/](http://www.who.int/topics/air_pollution/en/) [Internet]. 2017.
3. IARC. IARC: Outdoor air pollution a leading environmental cause of cancer deaths. International Agency of Research on Cancer/ World Health Organization; 2013.
4. 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. *Lancet*. 2017;389(10082):1907-18.
5. WHO. Air Quality Guidelines: Global Update 2005.: World Health Organization (WHO); 2006.
6. EPA U. Integrated Science Assessment for Ozone and Related Photochemical Oxidants. US Environmental Protection Agency; 2013. p. EPA/600/R-10/076F.
7. EPA. Particulate Matter | Air & Radiation | US EPA. US Environmental Protection Agency; 2011.
8. Cienciewicki J, Jaspers I. Air pollution and respiratory viral infection. *Inhal Toxicol*. 2007;19(14):1135-46.
9. Brook RD, Rajagopalan S, Pope CA, III, Brook JR, Bhatnagar A, Diez-Roux AV, et al. Particulate Matter Air Pollution and Cardiovascular Disease An Update to the Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121(21):2331-78.
10. Chuang KJ, Chan CC, Su TC, Lee CT, Tang CS. The effect of urban air pollution on inflammation, oxidative stress, coagulation, and autonomic dysfunction in young adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(4):370-6.
11. Schicker B, Kuhn M, Fehr R, Asmis LM, Karagiannidis C, Reinhart WH. Particulate matter inhalation during hay storing activity induces systemic inflammation and platelet aggregation. *Eur J Appl Physiol*. 2009;105(5):771-8.
12. Pope CA, III, Turner MC, Burnett RT, Jerrett M, Gapstur SM, Diver WR, et al. Relationships Between Fine Particulate Air Pollution, Cardiometabolic Disorders, and Cardiovascular Mortality. *Circulation Research*. 2015;116(1):108-U258.
13. Dockery DW, Pope CA, 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):1753-9.
14. Laden F, Schwartz J, Speizer FE, Dockery DW. Reduction in fine particulate air pollution and mortality: Extended follow-up of the Harvard Six Cities study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(6):667-72.
15. Li W, Dorans KS, Wilker EH, Rice MB, Ljungman PL, Schwartz JD, et al. Short-Term Exposure to Ambient Air Pollution and Biomarkers of Systemic Inflammation: The Framingham Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017;37(9):1793-800.
16. Brook RD, Rajagopalan S, Pope CA, Brook JR, Bhatnagar A, Diez-Roux AV, et al. Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: An update to the scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121(21):2331-78.
17. McConnell R, Berhane K, Yao L, Jerrett M, Lurmann F, Gilliland F, et al. Traffic, susceptibility, and childhood asthma. *Environ Health Perspect*. 2006;114(5):766-72.
18. Peters A, von Klot S, Mittleman MA, Meisinger C, Hörmann A, Kuch B, et al. Triggering of acute myocardial infarction by different means of transportation. *Eur J Prev Cardiol*. 2013;20(5):750-8.
19. Traboulsi H, Guerrina N, Iu M, Maysinger D, Ariya P, Baglolle CJ. Inhaled Pollutants: The Molecular Scene behind Respiratory and Systemic Diseases Associated with Ultrafine Particulate Matter. *Int J Mol Sci*. 2017;18(2).
20. Bhargava A, Shukla A, Bunkar N, Shandilya R, Lodhi L, Kumari R, et al. Exposure to ultrafine particulate matter induces NF- $\kappa$ B mediated epigenetic modifications. *Environ Pollut*. 2019;252(Pt A):39-50.
21. Gent JF, Triche EW, Holford TR, Belanger K, Bracken MB, Beckett WS, et al. Association of low-level ozone and fine particles with respiratory symptoms in children with asthma. *JAMA*. 2003;290(14):1859-67.
22. Park SK, O'Neill MS, Vokonas PS, Sparrow D, Wright RO, Coull B, et al. Air pollution and heart rate variability: effect modification by chronic lead exposure. *Epidemiology*. 2008;19(1):111-20.
23. Turrens JF, Freeman BA, Levitt JG, Crapo JD. The effect of hyperoxia on superoxide production by lung submitochondrial particles. *Arch Biochem Biophys*. 1982;217(2):401-10.
24. Alonso JR, Cardellach F, López S, Casademont J, Miró O. Carbon monoxide specifically inhibits cytochrome c oxidase of human mitochondrial respiratory chain. *Pharmacol Toxicol*. 2003;93(3):142-6.

25. Chen C, Arjomandi M, Balmes J, Tager I, Holland N. Effects of chronic and acute ozone exposure on lipid peroxidation and antioxidant capacity in healthy young adults. *Environ Health Perspect.* 2007;115(12):1732-7.
26. Franklin BA, Brook R, Arden Pope C. Air pollution and cardiovascular disease. *Curr Probl Cardiol.* 2015;40(5):207-38.
27. Balmes JR, Arjomandi M, Bromberg PA, Costantini MG, Dagingcourt N, Hazucha MJ, et al. Ozone effects on blood biomarkers of systemic inflammation, oxidative stress, endothelial function, and thrombosis: The Multicenter Ozone Study in oldEr Subjects (MOSES). *PLoS One.* 2019;14(9):e0222601.
28. USEPA. Exposure Factors Handbook United States Environmental Protection Agency; 2011.
29. USEPA. Integrated Science Assessment for Oxides of Nitrogen -- Health Criteria. U.S. Environmental Protection Agency; 2016.
30. Pope CA, Bhatnagar A, McCracken J, Abplanalp WT, Conklin DJ, O'Toole TE. Exposure to Fine Particulate Air Pollution Is Associated with Endothelial Injury and Systemic Inflammation. *Circ Res.* 2016.
31. Fraunberger EA, Scola G, Laliberté VL, Duong A, Andreatza AC. Redox Modulations, Antioxidants, and Neuropsychiatric Disorders. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016:4729192.
32. Aguilera I, Dratva J, Caviezel S, Burdet L, de Groot E, Ducret-Stich RE, et al. Particulate Matter and Subclinical Atherosclerosis: Associations between Different Particle Sizes and Sources with Carotid Intima-Media Thickness in the SAPALDIA Study. *Environ Health Perspect.* 2016;124(11):1700-6.
33. Pope CA, Burnett RT, Thun MJ, Calle EE, Krewski D, Ito K, et al. Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution. *JAMA.* 2002;287(9):1132-41.
34. Burnett RT, Pope CA, Ezzati M, Olives C, Lim SS, Mehta S, et al. An integrated risk function for estimating the global burden of disease attributable to ambient fine particulate matter exposure. *Environ Health Perspect.* 2014;122(4):397-403.
35. Pope CA, Turner MC, Burnett RT, Jerrett M, Gapstur SM, Diver WR, et al. Relationships between fine particulate air pollution, cardiometabolic disorders, and cardiovascular mortality. *Circ Res.* 2015;116(1):108-15.
36. Brook R, Rajagopalan S, Pope C, Brook J, Bhatnagar A, Diez-Roux A, et al. Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: an update to the scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2010;121(21):2331-78.
37. Kampa M, Castanas E. Human health effects of air pollution. *Environ Pollut.* 2008;151(2):362-7.
38. Physical Inactivity: A Global Public Health Problem [Internet]. Global Strategy of Diet, Physical Activity and Health; World Health Organization. 2020.
39. WHO. WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour. Geneva World Health Organization; 2020.
40. Lee IM, Shiroma EJ, Lobelo F, Puska P, Blair SN, Katzmarzyk PT, et al. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet.* 2012;380(9838):219-29.
41. Guthold R, Stevens GA, Riley LM, Bull FC. Worldwide trends in insufficient physical activity from 2001 to 2016: a pooled analysis of 358 population-based surveys with 1·9 million participants. *Lancet Glob Health.* 2018;6(10):e1077-e86.
42. Stein R, Börjesson M. Physical Inactivity in Brazil and Sweden - Different Countries, Similar Problem. *Arq Bras Cardiol.* 2019;112(2):119-20.
43. Huynh QL, Blizzard CL, Sharman JE, Magnussen CG, Dwyer T, Venn AJ. The cross-sectional association of sitting time with carotid artery stiffness in young adults. *BMJ Open.* 2014;4(3):e004384.
44. Shuval K, Finley CE, Barlow CE, Gabriel KP, Leonard D, Kohl HW. Sedentary behavior, cardiorespiratory fitness, physical activity, and cardiometabolic risk in men: the cooper center longitudinal study. *Mayo Clin Proc.* 2014;89(8):1052-62.
45. Healy GN, Matthews CE, Dunstan DW, Winkler EA, N O. Sedentary time and cardiometabolic biomarkers in US adults: NHANES 2003–06. *Eur Heart J.* 2011;32(5):590–7.
46. Howard BJ, Balkau B, Thorp AA, Magliano DJ, Shaw JE, Owen N, et al. Associations of overall sitting time and TV viewing time with fibrinogen and C reactive protein: the AusDiab study. *Br J Sports Med.* 2015;49(4):255-8.
47. Zhang YK, Yeager RL, Tanaka Y, Klaassen CD. Enhanced expression of Nrf2 in mice attenuates the fatty liver produced by a methionine- and choline-deficient diet. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2010;245(3):326-34.
48. Powers SK, Jackson MJ. Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production. *Physiol Rev.* 2008;88(4):1243-76.
49. Powers SK, Duarte J, Kavazis AN, Talbert EE. Reactive oxygen species are signalling molecules for skeletal muscle adaptation. *Exp Physiol.* 2010;95(1):1-9.

50. Gram M, Dahl R, Dela F. Physical inactivity and muscle oxidative capacity in humans. *Eur J Sport Sci.* 2014;14(4):376-83.
51. Muniyappa R, Sowers JR. Role of insulin resistance in endothelial dysfunction. *Rev Endocr Metab Disord.* 2013;14(1):5-12.
52. Pedersen BK. The disease of physical inactivity--and the role of myokines in muscle--fat cross talk. *J Physiol.* 2009;587(Pt 23):5559-68.
53. Pedersen BK. Exercise-induced myokines and their role in chronic diseases. *Brain Behav Immun.* 2011;25(5):811-6.
54. Pedersen BK. Muscle as a secretory organ. *Compr Physiol.* 2013;3(3):1337-62.
55. PAGAC. *Physical Activity Guidelines Advisory Committee Report, 2008* . . In: Committee PAGA, editor. Washington, DC: US Department of Health and Human Services; 2008.
56. Bauman A, Lewicka M, S. Sp. *The Health Benefits of Physical Activity in Developing Countries.* Geneva: World Health Organization; 2005.
57. Warburton DE, Nicol CW, Bredin SS. Health benefits of physical activity: the evidence. *CMAJ.* 2006;174(6):801-9.
58. Fiuzza-Luces C, Garatachea N, Berger NA, Lucia A. Exercise is the real polypill. *Physiology (Bethesda).* 2013;28(5):330-58.
59. Thyfault JP, Bergouignan A. Exercise and metabolic health: beyond skeletal muscle. *Diabetologia.* 2020;63(8):1464-74.
60. Hopper I, Billah B, Skiba M, Krum H. Prevention of diabetes and reduction in major cardiovascular events in studies of subjects with prediabetes: meta-analysis of randomised controlled clinical trials. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2011;18(6):813-23.
61. Cornelissen VA, Fagard RH. Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms, and cardiovascular risk factors. *Hypertension.* 2005;46(4):667-75.
62. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation.* 2007;115(4):459-67.
63. Seals DR, Dinunno FA. Collateral damage: cardiovascular consequences of chronic sympathetic activation with human aging. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004;287(5):H1895-905.
64. Kodama S, Saito K, Tanaka S, Maki M, Yachi Y, Asumi M, et al. Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: a meta-analysis. *JAMA.* 2009;301(19):2024-35.
65. Kraus WE, Houmard JA, Duscha BD, Knetzger KJ, Wharton MB, McCartney JS, et al. Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *N Engl J Med.* 2002;347(19):1483-92.
66. Borrer A, Zieff G, Battaglini C, Stoner L. The Effects of Postprandial Exercise on Glucose Control in Individuals with Type 2 Diabetes: A Systematic Review. *Sports Med.* 2018;48(6):1479-91.
67. Umpierre D, Ribeiro PA, Kramer CK, Leitão CB, Zucatti AT, Azevedo MJ, et al. Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2011;305(17):1790-9.
68. Powers SK, Sollanek KJ, Wiggs MP, Demirel HA, Smuder AJ. Exercise-induced improvements in myocardial antioxidant capacity: the antioxidant players and cardioprotection. *Free Radic Res.* 2014;48(1):43-51.
69. Powers SK, Radak Z, Ji LL. Exercise-induced oxidative stress: past, present and future. *J Physiol.* 2016;594(18):5081-92.
70. Jackson MJ, Papa S, Bolaños J, Bruckdorfer R, Carlsen H, Elliott RM, et al. Antioxidants, reactive oxygen and nitrogen species, gene induction and mitochondrial function. *Mol Aspects Med.* 2002;23(1-3):209-85.
71. Castier Y, Brandes RP, Leseche G, Tedgui A, Lehoux S. p47phox-dependent NADPH oxidase regulates flow-induced vascular remodeling. *Circ Res.* 2005;97(6):533-40.
72. Allen RG, Tresini M. Oxidative stress and gene regulation. *Free Radic Biol Med.* 2000;28(3):463-99.
73. Kramer HF, Goodyear LJ. Exercise, MAPK, and NF-kappaB signaling in skeletal muscle. *J Appl Physiol (1985).* 2007;103(1):388-95.
74. Steensberg A, Fischer CP, Keller C, Møller K, Pedersen BK. IL-6 enhances plasma IL-1ra, IL-10, and cortisol in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2003;285(2):E433-7.
75. Colombo R, Siqueira R, Conzatti A, de Lima Seolin BG, Fernandes TR, Godoy AE, et al. Exercise training contributes to H2O2/VEGF signaling in the lung of rats with monocrotaline-induced pulmonary hypertension. *Vascul Pharmacol.* 2016;87:49-59.

76. Siqueira IR, Basso CG, Pizzolato LS, Cechinel LR, Bertoldi K, Dalpiaz M, et al. Correlation Between Inflammatory and Epigenetic Marks With Aerobic Performance in 10-km Runners. *Res Q Exerc Sport*. 2022;93(1):77-86.
77. Pedersen M, Vinzents P, Petersen JH, Kleinjans JC, Plas G, Kirsch-Volders M, et al. Cytogenetic effects in children and mothers exposed to air pollution assessed by the frequency of micronuclei and fluorescence in situ hybridization (FISH): a family pilot study in the Czech Republic. *Mutat Res*. 2006;608(2):112-20.
78. Broholm C, Laye MJ, Brandt C, Vadalasetty R, Pilegaard H, Pedersen BK, et al. LIF is a contraction-induced myokine stimulating human myocyte proliferation. *J Appl Physiol* (1985). 2011;111(1):251-9.
79. Broholm C, Mortensen OH, Nielsen S, Akerstrom T, Zankari A, Dahl B, et al. Exercise induces expression of leukaemia inhibitory factor in human skeletal muscle. *J Physiol*. 2008;586(8):2195-201.
80. Gao S, Durstine JL, Koh HJ, Carver WE, Frizzell N, Carson JA. Acute myotube protein synthesis regulation by IL-6-related cytokines. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2017;313(5):C487-C500.
81. Marmett B, Carvalho RB, Dorneles GP, Nunes RB, Rhoden CR. Should I stay or should I go: Can air pollution reduce the health benefits of physical exercise? *Med Hypotheses*. 2020;144:109993.
82. Daigle CC, Chalupa DC, Gibb FR, Morrow PE, Oberdörster G, Utell MJ, et al. Ultrafine particle deposition in humans during rest and exercise. *Inhal Toxicol*. 2003;15(6):539-52.
83. Giles LV, Koehle MS. The health effects of exercising in air pollution. *Sports Med*. 2014;44(2):223-49.
84. Giles LV, Tebbutt SJ, Carlsten C, Koehle MS. The effect of low and high-intensity cycling in diesel exhaust on flow-mediated dilation, circulating NOx, endothelin-1 and blood pressure. *PLoS One*. 2018;13(2):e0192419.
85. Kubesch N, De Nazelle A, Guerra S, Westerdahl D, Martinez D, Bouso L, et al. Arterial blood pressure responses to short-term exposure to low and high traffic-related air pollution with and without moderate physical activity. *Eur J Prev Cardiol*. 2015;22(5):548-57.
86. Kubesch NJ, Therning Jørgensen J, Hoffmann B, Loft S, Nieuwenhuijsen MJ, Raaschou-Nielsen O, et al. Effects of Leisure-Time and Transport-Related Physical Activities on the Risk of Incident and Recurrent Myocardial Infarction and Interaction With Traffic-Related Air Pollution: A Cohort Study. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(15).
87. Lovinsky-Desir S, Jung KH, Rundle AG, Hoepner LA, Bautista JB, Perera FP, et al. Physical activity, black carbon exposure and airway inflammation in an urban adolescent cohort. *Environ Res*. 2016;151:756-62.
88. Sinharay R, Gong J, Barratt B, Ohman-Strickland P, Ernst S, Kelly FJ, 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. *Lancet*. 2018;391(10118):339-49.
89. Endes S, Schaffner E, Caviezel S, Dratva J, Stolz D, Schindler C, et al. Is physical activity a modifier of the association between air pollution and arterial stiffness in older adults: The SAPALDIA cohort study. *Int J Hyg Environ Health*. 2017;220(6):1030-8.
90. Matt F, Cole-Hunter T, Donaire-Gonzalez D, Kubesch N, Martínez D, Carrasco-Turigas G, et al. Acute respiratory response to traffic-related air pollution during physical activity performance. *Environ Int*. 2016;97:45-55.
91. Bos I, De Boever P, Vanparijs J, Pattyn N, Panis LI, Meeusen R. Subclinical effects of aerobic training in urban environment. *Med Sci Sports Exerc*. 2013;45(3):439-47.
92. Steenhof M, Janssen NA, Strak M, Hoek G, Gosens I, Mudway IS, et al. Air pollution exposure affects circulating white blood cell counts in healthy subjects: the role of particle composition, oxidative potential and gaseous pollutants - the RAPTES project. *Inhal Toxicol*. 2014;26(3):141-65.
93. Andrade A, Dominski FH. Indoor air quality of environments used for physical exercise and sports practice: Systematic review. *J Environ Manage*. 2018;206:577-86.
94. Ramos CA, Reis JF, Almeida T, Alves F, Wolterbeek HT, Almeida SM. Estimating the inhaled dose of pollutants during indoor physical activity. *Sci Total Environ*. 2015;527-528:111-8.
95. Sood A. Altered resting and exercise respiratory physiology in obesity. *Clin Chest Med*. 2009;30(3):445-54, vii.
96. Shoukri A. Effects of obesity on respiratory mechanics at rest and during exercise. *Egyptian Journal of Bronchology*. 2015;9:224-6.
97. Galili O, Versari D, Sattler KJ, Olson ML, Mannheim D, McConnell JP, et al. Early experimental obesity is associated with coronary endothelial dysfunction and oxidative stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;292(2):H904-11.

98. Kahn HS. The "lipid accumulation product" performs better than the body mass index for recognizing cardiovascular risk: a population-based comparison. *BMC Cardiovasc Disord.* 2005;5:26.
99. Schikowski T, Schaffner E, Meier F, Phuleria HC, Vierkötter A, Schindler C, et al. Improved air quality and attenuated lung function decline: modification by obesity in the SAPALDIA cohort. *Environ Health Perspect.* 2013;121(9):1034-9.
100. Gomes EC, Stone V, Florida-James G. Impact of heat and pollution on oxidative stress and CC16 secretion after 8 km run. *Eur J Appl Physiol.* 2011;111(9):2089-97.
101. Kubesch NJ, de Nazelle A, Westerdahl D, Martinez D, Carrasco-Turigas G, Bouso L, et al. Respiratory and inflammatory responses to short-term exposure to traffic-related air pollution with and without moderate physical activity. *Occup Environ Med.* 2015;72(4):284-93.
102. Rundell KW, Slee JB, Caviston R, Hollenbach AM. Decreased lung function after inhalation of ultrafine and fine particulate matter during exercise is related to decreased total nitrate in exhaled breath condensate. *Inhal Toxicol.* 2008;20(1):1-9.
103. Rundell KW. Effect of air pollution on athlete health and performance. *Br J Sports Med.* 2012;46(6):407-12.
104. Giles LV, Carlsten C, Koehle MS. The pulmonary and autonomic effects of high-intensity and low-intensity exercise in diesel exhaust. *Environ Health.* 2018;17(1):87.
105. Bennett WD, Messina MS, Smaldone GC. Effect of exercise on deposition and subsequent retention of inhaled particles. *J Appl Physiol* (1985). 1985;59(4):1046-54.
106. Hartog JJ, Boogaard H, Nijland H, Hoek G. Do the health benefits of cycling outweigh the risks? *Cien Saude Colet.* 2011;16(12):4731-44.
107. Rojas-Rueda D, de Nazelle A, Tainio M, Nieuwenhuijsen MJ. The health risks and benefits of cycling in urban environments compared with car use: health impact assessment study. *BMJ.* 2011;343:d4521.
108. Wong CM, Ou CQ, Thach TQ, Chau YK, Chan KP, Ho SY, et al. Does regular exercise protect against air pollution-associated mortality? *Prev Med.* 2007;44(5):386-92.
109. Pasqua LA, Damasceno MV, Cruz R, Matsuda M, Garcia Martins M, Lima-Silva AE, et al. Exercising in Air Pollution: The Cleanest versus Dirtiest Cities Challenge. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;15(7).
110. Zuurbier M, Hoek G, van den Hazel P, Brunekreef B. Minute ventilation of cyclists, car and bus passengers: an experimental study. *Environ Health.* 2009;8:48.
111. Cruz R, Alves DL, Rumenig E, Gonçalves R, Degaki E, Pasqua L, et al. Estimation of minute ventilation by heart rate for field exercise studies. *Sci Rep.* 2020;10(1):1423.
112. Marmett B, Pires Dorneles G, Böek Carvalho R, Peres A, Roosevelt Torres Romão P, Barcos Nunes R, et al. Air pollution concentration and period of the day modulates inhalation of PM. *Environ Res.* 2020:110528.
113. Marmett B, Carvalho RB, Dorneles GP, da Silva IM, Romão PRT, Nunes RB, et al. Air pollution inhalation during acute exercise is dependent of the body mass index and ventilation of young men. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2020.
114. Cruz R, Pasqua L, Silveira A, Damasceno M, Matsuda M, Martins M, et al. Traffic-related air pollution and endurance exercise: Characterizing non-targeted serum metabolomics profiling. *Environ Pollut.* 2021;291:118204.
115. Cruz R, Koch S, Matsuda M, Marquezini M, Sforça ML, Lima-Silva AE, et al. Air pollution and high-intensity interval exercise: Implications to anti-inflammatory balance, metabolome and cardiovascular responses. *Sci Total Environ.* 2022;809:151094.
116. Giles LV, Barn P, Künzli N, Romieu I, Mittleman MA, van Eeden S, et al. From good intentions to proven interventions: effectiveness of actions to reduce the health impacts of air pollution. *Environ Health Perspect.* 2011;119(1):29-36.
117. Hendryx M, Wang S, Romanak KA, Salamova A, Venier M. Personal exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons in Appalachian mining communities. *Environ Pollut.* 2020;257:113501.
118. Scheeren BA, Adema EH. Monitoring ambient ozone with a passive measurement technique method, field results and strategy. *Water, Air & Soil Pollution.* 1996;91:335-50.
119. Giles LV, Carlsten C, Koehle MS. The effect of pre-exercise diesel exhaust exposure on cycling performance and cardio-respiratory variables. *Inhal Toxicol.* 2012;24(12):783-9.
120. Giles LV, Brandenburg JP, Carlsten C, Koehle MS. Physiological responses to diesel exhaust exposure are modified by cycling intensity. *Med Sci Sports Exerc.* 2014;46(10):1999-2006.
121. Giles LV, Tebbutt SJ, Carlsten C, Koehle MS. Effects of low-intensity and high-intensity cycling with diesel exhaust exposure on soluble P-selectin, E-selectin, I-CAM-1, VCAM-1 and complete blood count. *BMJ Open Sport Exerc Med.* 2019;5(1):e000625.

122. Vieira RP, Toledo AC, Silva LB, Almeida FM, Damaceno-Rodrigues NR, Caldini EG, et al. Anti-inflammatory effects of aerobic exercise in mice exposed to air pollution. *Med Sci Sports Exerc.* 2012;44(7):1227-34.
123. Mills IC, Atkinson RW, Kang S, Walton H, Anderson HR. Quantitative systematic review of the associations between short-term exposure to nitrogen dioxide and mortality and hospital admissions. *BMJ Open.* 2015;5(5):e006946.
124. Frampton MW, Pietropaoli A, Dentler M, Chalupa D, Little EL, Stewart J, et al. Cardiovascular effects of ozone in healthy subjects with and without deletion of glutathione-S-transferase M1. *Inhal Toxicol.* 2015;27(2):113-9.
125. Chen X, Chen W, Wang Y, Han Y, Zhu T. Responses of healthy young males to fine-particle exposure are modified by exercise habits: a panel study. *Environ Health.* 2018;17(1):88.
126. Cavalcante de Sá M, Nakagawa NK, Saldiva de André CD, Carvalho-Oliveira R, de Santana Carvalho T, Nicola ML, et al. Aerobic exercise in polluted urban environments: effects on airway defense mechanisms in young healthy amateur runners. *J Breath Res.* 2016;10(4):046018.
127. Liu C, Xu X, Bai Y, Wang TY, Rao X, Wang A, et al. Air pollution-mediated susceptibility to inflammation and insulin resistance: influence of CCR2 pathways in mice. *Environ Health Perspect.* 2014;122(1):17-26.
128. Guerra S, Halonen M, Vasquez MM, Spangenberg A, Stern DA, Morgan WJ, et al. Relation between circulating CC16 concentrations, lung function, and development of chronic obstructive pulmonary disease across the lifespan: a prospective study. *Lancet Respir Med.* 2015;3(8):613-20.
129. Santos JM, Foster R, Jonckheere AC, Rossi M, Luna Junior LA, Katekaru CM, et al. Outdoor Endurance Training with Air Pollutant Exposure Versus Sedentary Lifestyle: A Comparison of Airway Immune Responses. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(22).

## **2. JUSTIFICATIVA**

Considerando o risco a saúde que representa a exposição aos poluentes atmosféricos, atividades que resultem na maior inalação de poluentes podem ser consideradas prejudiciais e evitadas. No entanto, o exercício físico é uma prática reconhecida pelas suas adaptações fisiológicas responsáveis por alterações em marcadores bioquímicos, inflamatórios, metabólicos, aumento de desempenho físico e melhora na qualidade de vida. Estudos avaliando a exposição de poluentes atmosféricos durante o exercício apresentam resultados controversos, os quais variam de acordo com o método utilizado para a realização da exposição, a concentração de poluentes utilizadas e características dos participantes, incluindo seu nível de condicionamento físico. Ademais, os trabalhos não abrangem a exposição à poluição do ar durante as atividades diárias dos participantes, apenas avaliando as respostas fisiológicas durante a realização do exercício. Sendo assim, há a necessidade de pesquisas adicionais visando mensurar os efeitos na saúde causados pela exposição aos poluentes atmosféricos englobando a exposição diária dos participantes e investigando se o condicionamento físico dos mesmos impacta nestes desfechos.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo geral**

O presente trabalho teve como objetivo avaliar o efeito da exposição aos poluentes atmosféricos sobre parâmetros fisiológicos, metabólicos, estado redox e marcadores inflamatórios em indivíduos com diferentes níveis de condicionamento físico.

#### **3.2 Objetivos específicos**

- Caracterizar dos indivíduos através de questionário sociodemográfico
- Definir do nível de atividade física e do equivalente metabólico de tarefa (MET) através do Questionário Internacional de Atividade Física e estimar o VO<sub>2</sub>pico
- Realizar avaliação nutricional através da avaliação antropométrica e consumo alimentar visando estipular o produto de acumulação lipídica e o índice de alimentação saudável
- Estimar ventilação total, inalação de poluentes e o risco ambiental à saúde decorrente do exercício
- Calcular o risco ambiental a saúde
- Avaliar parâmetros bioquímicos (glicose, colesterol total, HDL-c, LDL-c, triglicerídeos), de estado redox (SOD, CAT, GSH, ROS, TBARS), marcadores inflamatórios (IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ , HSP70) e CC16.

#### **4. ARTIGOS CIENTÍFICOS**

A realização da presente tese resultou em sete artigos científicos que serão apresentados a seguir. Dentre os trabalhos, realizamos um artigo de hipótese, o qual descrevemos a hipótese da tese, artigos em parceria com outros laboratórios e instituição visando avaliar fatores que influenciasssem na inalação de poluentes atmosféricos durante o exercício em diferentes cidades (Porto Alegre e Rio Grande no Rio Grande do Sul e São Paulo no Estado de São Paulo) e artigos avaliando os efeitos da exposição dos gases poluentes, NO<sub>2</sub> e O<sub>3</sub>, em parâmetros metabólicos, fisiológicos, bioquímicos e inflamatórios em adultos com diferentes níveis de condicionamento físico.

#### **4.1 ARTIGO CIENTÍFICO I**

**Artigo de hipótese – *Should I stay or should I go: Can air pollution reduce the health benefits of physical exercise?***

Publicado na *Medical Hypotheses*

*Fator de impacto: 4.411*

*Qualis CAPES Medicina 1: B2*

## **4.2 ARTIGO CIENTÍFICO II**

**Artigo original – *Air pollution inhalation during acute exercise is dependent of the body mass index and ventilation of young men***

Publicado na *Environmental Science and Pollution Research*

*Fator de Impacto: 5.19*

*Qualis CAPES Medicina 1: B1*

### **4.3 ARTIGO CIENTÍFICO III**

**Artigo original – *Air pollution concentration and period of the day modulates inhalation of PM<sub>2.5</sub> during moderate- and high-intensity interval exercise***

Publicado na *Environmental Research*

*Fator de Impacto: 8.431*

*Qualis CAPES Medicina 1: A2*

#### **4.4 ARTIGO CIENTÍFICO IV**

**Artigo original – *O<sub>3</sub> concentration and duration of exposure are factors influencing the environmental health risk of exercising in Rio Grande, Brazil***

Publicado na *Environmental Geochemistry and Health*

*Fator de Impacto: 4.898*

#### **4.5 ARTIGO CIENTÍFICO V**

**Artigo original – *Exposure to O<sub>3</sub> and NO<sub>2</sub> in physically active adults: an evaluation of physiological parameters and health risk assessment***

Publicado na *Environmental Geochemistry and Health*

*Fator de Impacto: 4.898*

#### **4.6 ARTIGO CIENTÍFICO VI**

**Artigo original – à ser submetido para *Science of the Total Environment***

***As normas de formatação do presente trabalho estão descritas no Anexo I.***

*Fator de Impacto:10.75*

*Qualis CAPES Medicina 1: A1*

***The interactions between O<sub>3</sub> exposure and physical activity status on redox state, inflammation, and pulmonary toxicity of young men: a cross-sectional study***

Bruna Marmett<sup>a</sup>, Roseana Boek Carvalho, Gedaias Noronha da Silva, Gilson Pires Dorneles<sup>b</sup>, Pedro Roosevelt Torres Romão<sup>b</sup>, Ramiro Barcos Nunes<sup>c</sup>, Cláudia Ramos Rhoden<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Laboratory of Atmospheric Pollution, Graduate Program in Health Science, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre, RS, Brazil

<sup>b</sup>Laboratory of Cellular and Molecular Immunology, Graduate Program in Health Science, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre, RS, Brazil

<sup>c</sup>Research Department – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Sul-rio-grandense, Gravataí, Brazil

**Corresponding Author:** Bruna Marmett, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre. Rua Sarmento Leite, 245. 90050-170. Porto Alegre - RS, Brazil. E-mail: brumarmett@hotmail.com

## **Abstract**

Exposure to traffic-related air pollutants, as NO<sub>2</sub> and O<sub>3</sub>, are a crescent trend due to emissions augment and their adverse health impacts. Exercising in polluted environments could results in harmful outcomes for health and may blunt the physiological adaptations of exercise training. This study aimed to investigate the influence of physical activity and O<sub>3</sub> exposure on redox status, inflammatory marker, response to stress and pulmonary toxicity of healthy young individuals. We performed a cross-sectional study with 100 individuals that, based on their personal exposure to O<sub>3</sub> and physical fitness (PF) level, were distributed in four groups: Low PF + Low O<sub>3</sub>; Low PF + High O<sub>3</sub>; High PF + Low O<sub>3</sub>; High PF + High O<sub>3</sub>. We evaluated personal exposure to NO<sub>2</sub> and O<sub>3</sub>, physical activity level, variables of oxidative stress (SOD, ROS, CAT, GSH, TBARS), pulmonary toxicity (CC16), and inflammatory mediators (IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ , HSP70). Spearman correlation test to check the association among the variables was used and to compare groups we used one-way ANOVA followed by Bonferroni's post hoc and Kruskal Wallis test followed by Dunn's post hoc. O<sub>3</sub> levels correlated with physical activity ( $r= 0.25$ ;  $p=0.01$ ) but not with age or markers of body composition ( $p>0.05$ ). The individuals with high physical fitness that were less exposed to O<sub>3</sub> presented higher CAT activity ( $p<0.001$ ), lower TBARS ( $p<0.01$ ) and IL-1 $\beta$  concentrations ( $p<0.01$ ), higher IL-6 ( $p<0.05$ ) and IL-10 concentrations ( $p<0.05$ ), lower IL-6:IL-10 ratio ( $p<0.05$ ), lower CC16 levels ( $p<0.05$ ), and higher HSP70 concentration ( $p<0.05$ ). Physical activity could result in higher exposure to O<sub>3</sub> that could partially blunt some exercise adaptations, while high physical fitness improved antioxidant defense system, systemic inflammatory mediators, and pulmonary toxicity.

**Keywords:** air pollution; traffic-related air pollution; inflammation; redox status.

## Introduction

The urbanization and globalization process had permanently modified the life pattern of current human population. Increasing levels of vehicular fleet and air pollutant emission are detected worldwide, being 91% of the total population living in places where the levels of air pollutants overcome the World Health Organization guidelines (1). One of the major concerns to human health is the traffic-related air pollutants (TRAP) once the emission prevention of fossil fuel combustion are major sources of air pollutants (2). Additionally, physical inactivity is another risk factor to health, being considered a leading risk factor for mortality and it is estimated that 3.2 million of death and 32.1 disability-adjusted life years are attributed to insufficient physical activity levels (3). Ozone (O<sub>3</sub>) and nitrogen dioxide (NO<sub>2</sub>) are two important pollutants from traffic-related air pollution that are associated with adverse health effects, as exacerbation of respiratory symptoms and increase in hospital admissions. Furthermore, O<sub>3</sub> and NO<sub>2</sub> exposure impairs lung clearance defense, leading to systemic redox alterations and inflammation (4-7).

Physical exercise is now recognized as a powerful nonpharmacological intervention that improves several physiological and health outcomes in virtually all tissues and systems of human body. Increasing exercise practice is the main recommendation to reduce the sedentary behavior, but it must consider the exposure to air pollutants once an increase of metabolic demand from initiating a physical activity result in augment on inhalation rate and, if there are pollutants present in the air, it would be inhaled as well (8, 9). The exercise practice in highly polluted environment could attenuate immediate respiratory benefits of exercise in a healthy young sample (10). It was observed increased risk of airway inflammation, reduced pulmonary function, changes in blood pressure, and vascular functions is response to exercise practice in high pollution areas (11-13). On the other hand, physical activity in low pollution environments generally induces superior health benefits. However, studies demonstrated that exercise counteracts the immediate effect and delayed negative respiratory impact of high concentration of pollutants, and even improves pulmonary function and blood pressure (10, 14).

Previous studies evaluated the physiological response of exercising in a controlled polluted environment, being estimated the inhalation uptake of air pollutants, performance, pulmonary function, inflammatory response, metabolomics, and hormonal adaptation (15-19). Our research group also conducted studies to estimate the air

pollutants intake and each variable could modulate the health risk from its exposure, demonstrating that intensity of the exercise, time of the day of the exercise and personal characteristic as body mass index might influence the total inhalation and consequently modulating the health risk (20-22). However, there still a lack in the literature regarding the exposure of air pollutants during the daily routine of the individuals, including their physical activity level (23). Therefore, we aimed to investigate the influence of physical activity and O<sub>3</sub> exposure on redox status, inflammatory marker, response to stress and pulmonary toxicity.

## **Material and methods**

### *Participants and experimental design*

We performed a cross-sectional study to evaluate the influence of physical activity in the exposure to air pollutants on peripheral biochemical variables. We enrolled 100 men that were physically active or untrained. UFCSPA's Research Ethics Committee approved this study under the protocol number 2.769.807. All procedures followed the principles of the Declaration of Helsinki. We used advertisements and oral communications in local universities to recruit the subjects, in which the researchers explain the aim, methodology, and importance of the study and invite the individuals to participate. Subjects that agreed to participate in the study signed the informed consent to be included.

We included men with age ranging from 18 to 45 years, living in the Metropolitan Region of Porto Alegre (capital of Rio Grande do Sul state in Brazil). Initially, men were assigned into two experimental groups according to their physical activity (PA) status: physically inactive and physically active groups according to weekly metabolic equivalent task (METs) and exercise training behavior. For the physically active groups, we included individuals engaged in physical training programs (>150 minutes/week) for six months before the data collection date, and for the untrained group individuals that were untrained for six months before the data collection date (< 2 exercise sessions/week). We adopted time of exercise of >150minutes/week as physically active based on the WHO recommendation of physical activity for adults, which indicates 150–300 minutes of moderate-intensity aerobic physical activity (9). We excluded from our study individuals that smoke or have a chronic illness or hospitalization in the last year.

All subjects that agree to participate in the study attended to the Laboratory of Atmospheric Pollution in the Federal University of Health Science of Porto Alegre (UFCSPA). First, the participants responded to the international physical activity questionnaire (IPAQ), in which the MET and physical activity level were evaluated. Then, a fasting blood sample was collected to perform the analyses of redox status, inflammatory biomarkers, response to stress and pulmonary toxicity. Additionally, participants received personal monitors to evaluate their exposure to the concentration of NO<sub>2</sub> and O<sub>3</sub>.

Previously to the group division, we performed preliminary analysis to detect variables of interest in the study (Supplementary material). We performed a correlation analysis with all variables collected using Spearman correlation test and observed a strong association between MET and O<sub>3</sub> ( $r= 0.25$ ;  $p<0.01$ ). Therefore, we divided the groups in low and high physical fitness (PF) and evaluated the exposure to O<sub>3</sub>. The four groups were: Group 1) Low physical fitness + Low O<sub>3</sub> exposure (n=25); Group 2) Low physical fitness + High O<sub>3</sub> exposure (n=25); Group 3) High physical fitness + Low O<sub>3</sub> exposure (n=25); Group 4) High physical fitness + High O<sub>3</sub> exposure (n=25). Figure 1 illustrates the experimental design.

#### *Data collection*

The collection of data was carried out from November 2018 to February 2020. Each subject participated once, however we recruited different participants in every campaign. We did eleven collection campaigns to include all seasons of the year. All participants answered a sociodemographic questionnaire, including information of age, location of residence and location of exercise practice, and the International Physical Activity Questionnaire–Short Form (IPAQ). Additionally, we assessed body mass (kg), height (m), body mass index (BMI) (kg/m<sup>2</sup>) and collected blood sample to further analysis. Fasting blood sample (4 mL) was collected into tubes containing K3EDTA (BD, EUA), centrifuged (1500g), and plasma was aliquoted, and frozen at -20°C to determine the biochemical variables. After, all participants received two personal exposure samplers to monitor O<sub>3</sub> and NO<sub>2</sub> for a period of 24h and 7 days, respectively.

#### *Cardiorespiratory fitness*

We estimated the cardiorespiratory fitness using the peak oxygen uptake (VO<sub>2peak</sub>) using the prediction equation, which includes physical activity level, age (y), and BMI

(24). The physical activity level was assessed through the information obtained in the IPAQ regarding frequency and duration of activities as walking, moderate and vigorous intensities. Then, the metabolic equivalent of task (MET) and duration (h) was calculated as the volume of the activity (MET-h). The formula to estimate  $VO_{2peak}$  follows:

$$VO_{2peak} = 67.35 + 1.921 \times (PA - 0.783) - 0.381 \times age (y) - 0.754 \times BMI \quad (1)$$

#### *Air pollutants monitoring*

We included in the present study subjects living in the Metropolitan Region of Porto Alegre, which is the largest metropolitan area in the Southern Region of Brazil, which had an extension area of 10,346.00 km<sup>2</sup> and a population of 4,317,508 inhabitants (25). Individuals that participated in the study were from the cities of Porto Alegre (latitude 30° 1' 40" S, longitude 51° 13' 43" W), Canoas (latitude 29° 55' 8" S, longitude 51° 10' 41" W), Esteio (latitude 29° 51' 40" S, longitude 51° 10' 51" W), Sapucaia do Sul (latitude 29° 50' 31" S, longitude 51° 8' 46" W), São Leopoldo (latitude 29° 45' 39" S, longitude 51° 9' 8" W), Novo Hamburgo (latitude 29° 41' 9" S, longitude 51° 8' 31" W), Viamão (latitude 30° 5' 18" S, longitude 51° 1' 26" W), Alvorada (latitude 30° 0' 1" S, longitude 51° 4' 42" W), Gravataí (latitude 29° 56' 9" S, longitude 51° 0' 60" W), Charqueadas (latitude 29° 57' 18" S, longitude 51° 37' 31" W), Eldorado do Sul (latitude 30° 5' 9" S, longitude 51° 37' 5" W), and Guaíba (latitude 30° 6' 51" S, longitude 51° 19' 41" W).

We performed the air pollutants monitoring using personal exposure samplers of O<sub>3</sub> and NO<sub>2</sub> to measure the concentration of the pollutants through passive monitoring. All subjects received two diffusion tubes (O<sub>3</sub> and NO<sub>2</sub>). We instructed the participants to use the O<sub>3</sub> tube for 24h and the NO<sub>2</sub> tube for 7 days, maintain the tubes always near them in all daily actives and in a position to protect them from the sunlight and the rain, but with a constant flow of air, and deliver the filters at the laboratory after each period. Therefore, we monitored the exposure during the entire daily routine, including time at home, commuting, exercising, and working and/or studying.

The monitoring of O<sub>3</sub> consisted of cellulose filters impregnated with indigotin disulfate solution (400 µL) and implanted in diffusion tubes that remain with the subjects during 24h period (Scheeren & Adema, 1996). To monitor the NO<sub>2</sub> concentration, we impregnated cellulose filters with an absorbent solution of triethanolamine (2mL) and dried at 37 ° C for 24h, then the filters were inserted in diffusion tubes and remained with them for 7 days (Lodge, 1988). In both techniques, a control filter was exposed under the

same conditions but sealed from atmospheric contact. After the monitoring period, we obtained a solution extracted from the exposed filters and analyzed in a spectrophotometer (Perkin-Elmer Lambda 35, São Paulo, SP, Brazil) at 610 nm and 550nm, respectively for O<sub>3</sub> and NO<sub>2</sub>. The concentration of O<sub>3</sub> and NO<sub>2</sub> were expressed as µg/m<sup>3</sup>/8h and µg/m<sup>3</sup>/24h, respectively. We monitored meteorological data of temperature, humidity, precipitation, wind speed, and solar radiation during the monitoring period of air pollutants accessing the National Institute of Meteorology (INMET).

#### *Oxidative stress analysis*

Superoxide dismutase (SOD) activity was determined based on the inhibition of pyrogallol auto-oxidation by the enzyme (26). One unit of SOD is defined as the enzyme quantity capable of inhibiting 50% of the reaction. A total of 970µl of TRIS buffer, 4µl of 30µM catalase and 10µl of plasma was added into cuvettes. Then, 16µl of 24mM pyrogallol in 10mMHCl was added to the solution. The sample absorbance was determined in a Lambda 35 spectrophotometer (Perkin-Elmer of Brazil, SP, Brazil) at 420nm after 60 and 120s. The results were expressed as USOD/mg of total protein.

Reactive oxygen species (ROS) production was evaluated through the fluorescence intensity of the redox-sensitive dye 2',7'-dichlorodihydrofluorescein diacetate (DCFH, 100 µM, Sigma-Aldrich) (excitation and emission wavelengths of 480 and 535 nm, respectively) in plasma sample using SpectraMax M2e (Molecular Devices, USA).

Catalase activity was determined through the decomposition of hydrogen peroxide at 25°C, as described in Aebi (1964) (27). Briefly, 2.87mL of phosphate buffer 50mM, 30µL of plasma sample, and 105µL of hydrogen peroxide were added in a cuvette. Samples absorbance were determined using Lambda 35 spectrophotometer (Perkin-Elmer of Brazil, SP, Brazil), at 240 nm for 120 s. The results were expressed in nmol/mg of total protein.

The glutathione (GSH) concentration was determined using BioAssay Systems' QuantiChrom™ Glutathione Assay Kit following the manufacturer's instructions (BioAssay Systems, CA, USA) in plasma sample. The 5,5'-dithiobis(2-nitrobenzoic acid (DTNB) reacts with reduced glutathione to form a yellow product that can be detected in optical density, measured at 412 nm. The results were expressed as µM/mg.

The determination of thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) was performed according to Esterbauer and Cheeseman (1990) (28). Plasma sample (250 $\mu$ L) was added to 500 $\mu$ L of 10% trichloroacetic acid solution to promote the precipitation of proteins. After cooling in ice for 15 min, the samples were centrifuged at 3200rpm for 15 minutes at 4°C, 500 $\mu$ L of 0.670% thiobarbituric acid was added to 500 $\mu$ L of supernatant. The solution was agitated and heated at 100°C in a water bath for 10 minutes. Then, the supernatant was placed in glass microcuvettes to determine the absorbance at 535nm in a Lambda 35 spectrophotometer (Perkin-Elmer of Brazil, SP, Brazil). TBARS concentration was expressed in nmol/mg of total proteins. The standard curve generated from the known concentrations of 1, 1, 3, 3-tetrametoxypentane 100nmol/ml in 1% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> solution was utilized to calculate the TBARS concentration.

#### *Immunoassays*

The concentrations of IL-1 $\beta$  (BD Biosciences, USA), IL-4, IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$  (all from ThermoFischer, USA), CC16 (ElabScience, USA), and HSP70 (Enzo Biotech, USA) in plasma were quantified by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) in a microplate reader (SpectraMaxM2/M2e Microplate Reader - MolecularDevices, USA). The detection limits of each cytokine were IL-1 $\beta$ , 3.9-250pg/mL, IL-4, 4-500 pg/mL IL-6, 2-200 pg/mL, IL-10, 2-300 pg/mL TNF- $\alpha$ , 4-500 pg/mL, CC16, 62.50-8000 pg/mL HSP70, 0.039-5000 pg/mL.

#### *Statistical analysis*

Normality test of Kolmogorov Smirnov was applied to all variables to determine the normality of the sample. First, we performed Spearman correlation test to check the association among the variables. After the division of the groups, parametric variables were compared using one-way ANOVA followed by Bonferroni's post hoc, and non-parametric variables were compared with Kruskal Wallis test followed by Dunn's post hoc. We considered a p values  $\leq 0.05$  statistically significant. SPSS 22.0 software (IBM Inc, USA) was used for statistical analysis and GraphPad Prism 8.0 software (Dotmatics, USA).

## **Results**

In the present study, we asked if the physical activity level and the exposure to air pollutants could influence redox status, inflammatory biomarkers, pulmonary toxicity,

and response to stress. Therefore, we collected information regarding the physical fitness level and personal exposure to O<sub>3</sub> and NO<sub>2</sub> followed by a preliminary correlation analysis of all variables that showed an association between the MET and O<sub>3</sub> concentration variables. Then, we divided the groups as high and low physical fitness and O<sub>3</sub> exposure. In the characterization of the sample, we showed that age (p=0.8651), body mass (p=0.0836), and height (p=0.5126) did not differ among the groups, while the group high PF + low O<sub>3</sub> showed lower BMI compared to low PF + low O<sub>3</sub> and low PF + high O<sub>3</sub> (p=0.0419) (Table 1). The groups with high PF demonstrated higher MET (p<0.001) and estimated VO<sub>2peak</sub> (p<0.001) compared to low PF (Table 1). The O<sub>3</sub> concentration was higher in the group low PF + high O<sub>3</sub> compared to low PF + low O<sub>3</sub> and high PF + low O<sub>3</sub> (p<0.001), and the group high PF + high O<sub>3</sub> showed higher concentration compared to low PF + low O<sub>3</sub>, high PF + low O<sub>3</sub>, and low PF + high O<sub>3</sub> (p<0.001). The NO<sub>2</sub> concentration did not differ among the groups (p=0.2911) (Table 1).

Table 1. Sample characterization of low and high physically active individuals exposed to low and high concentrations of O<sub>3</sub>.

	<i>Low physical fitness</i>		<i>High physical fitness</i>		<i>p-value</i>
	<i>Low O<sub>3</sub></i>	<i>High O<sub>3</sub></i>	<i>Low O<sub>3</sub></i>	<i>High O<sub>3</sub></i>	
Age (years)	25.64±6.09	25.48±6.18	24.80±5.87	24.40±5.33	0.8651
Body mass (kg)	74.08±10.88	77.43±11.14	70.66±8.46	76.63±9.60	0.0836
Height (m)	1.77±0.06	1.76±0.07	1.75±0.04	1.77±0.06	0.5126
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26.43±5.77	25.46±3.78	23.28±2.53*	25.32±2.72	0.0419
MET (hour/week)	11.17±7.46††	15.59±8.24††	52.15±14.50	63.14±14.52	<0.001
Estimated VO <sub>2peak</sub> (mL/kg.min)	38.93±6.96††	39.91±7.07††	52.27±2.77	50.87±3.37	<0.001
O <sub>3</sub> concentration (µg/m <sup>3</sup> /8h)	7.15±3.86	36.61±14.69**	7.73±4.70	52.63±28.07**†	<0.001
NO <sub>2</sub> concentration (µg/m <sup>3</sup> /24h)	20.34±7.23	22.54±7.45	18.78±6.41	20.11±6.57	0.2911

Data is presented as mean ±SD. Difference among groups were verified using one-way ANOVA test followed by Bonferroni's post hoc. MET: metabolic equivalent of task; VO<sub>2peak</sub>: peak oxygen uptake; O<sub>3</sub>: ozone; NO<sub>2</sub>: nitrogen dioxide. \*Denotes statistical difference compared to Low physical fitness + Low O<sub>3</sub>. \*\*Denotes statistical difference compared to Low physical fitness + Low O<sub>3</sub>, High physical fitness + Low O<sub>3</sub>. †Denotes statistical difference compared to Low physical fitness + High O<sub>3</sub>. †† Denotes statistical difference compared to High physical fitness + Low O<sub>3</sub> and High physical fitness + High O<sub>3</sub>.

We evaluated the meteorological parameters among the seasons included in the study during the air pollutants monitoring (Table 2). The temperature was higher in the Spring and Summer compared to Autumn and Winter (p<0.001). In the summer, the

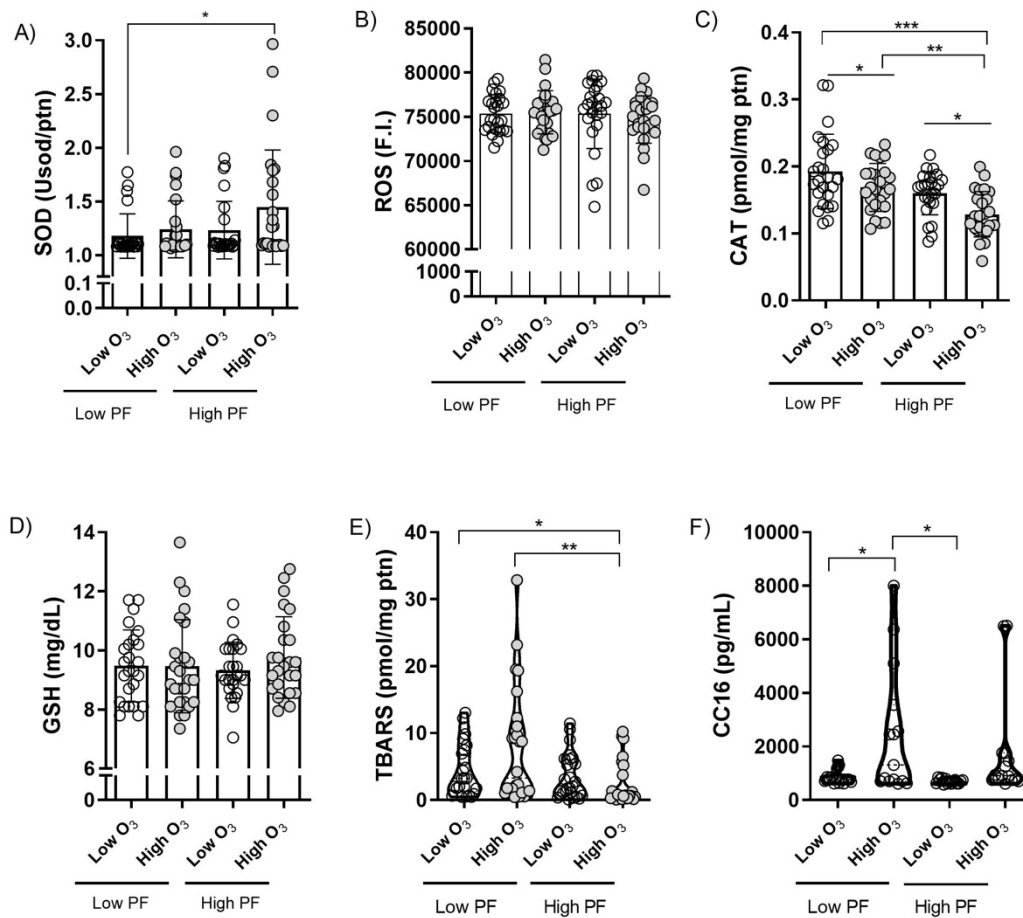
humidity was lower compared to Winter ( $p<0.001$ ), and Autumn season had the higher humidity level compared to Spring, Summer, and Winter ( $p<0.001$ ). The precipitation was higher in Autumn compared to Spring, Summer, and Winter ( $p=0.0011$ ). The season Autumn and Winter demonstrated lower wind speed compared to Spring and Summer ( $p<0.001$ ). Autumn showed solar radiation lower than Spring, Summer, and Winter ( $p<0.001$ ), and Winter had lower solar radiation compared to Spring and Summer ( $p<0.001$ ). The concentrations of  $O_3$  ( $p=0.1685$ ) and  $NO_2$  ( $p=0.0991$ ) did not demonstrated difference among the seasons.

Table 2. Meteorological parameters and air pollutants among the seasons during the collection data period.

	<i>Spring</i>	<i>Summer</i>	<i>Autumn</i>	<i>Winter</i>	<i>p-value</i>
Temperature (°C)	22.78±3.46	25.14±1.98	17.22±4.25*	15.50±2.77*	<0.001
Humidity (%)	73.99±8.55	66.59±3.90†	83.72±9.75*†	75.95±7.37	<0.001
Precipitation (mm)	0.00 (0-2.3)	0.00 (0-2.3)	0.07 (0-1.36) *†	0.00 (0-0.68)	0.0011
Wind Speed (m/s)	1.77±0.51	1.58±0.24	1.34±0.42**	1.43±0.38**	0.0038
Solar radiation (h)	890.90±302.50	952.20±69.65	288.70±149.3*†	670.10±245.70*	<0.001
$O_3$ concentration ( $\mu\text{g}/\text{m}^3/8\text{h}$ )	23.70 (0.24-116.8)	13.41 (3.82-78.54)	19.30 (1.50-75.12)	9.662(0.53-110.7)	0.1685
$NO_2$ concentration ( $\mu\text{g}/\text{m}^3/24\text{h}$ )	19.63±10.03	25.82±6.49	23.05±11.09	23.71±11.13	0.0991

Data is presented as mean ±SD. Difference among groups were verified using one-way ANOVA test followed by Bonferroni's post hoc ( $p<0.05$ ). Data of  $O_3$  is presented as median and interquartile range (IQR) and the difference among groups were verified by Kruskal-Wallis test followed by Dunns's post hoc test ( $p<0.05$ ). \*Denotes statistical difference compared to Spring and Summer. \*\*Denotes statistical difference compared to Spring. †Denotes statistical difference compared to Winter.

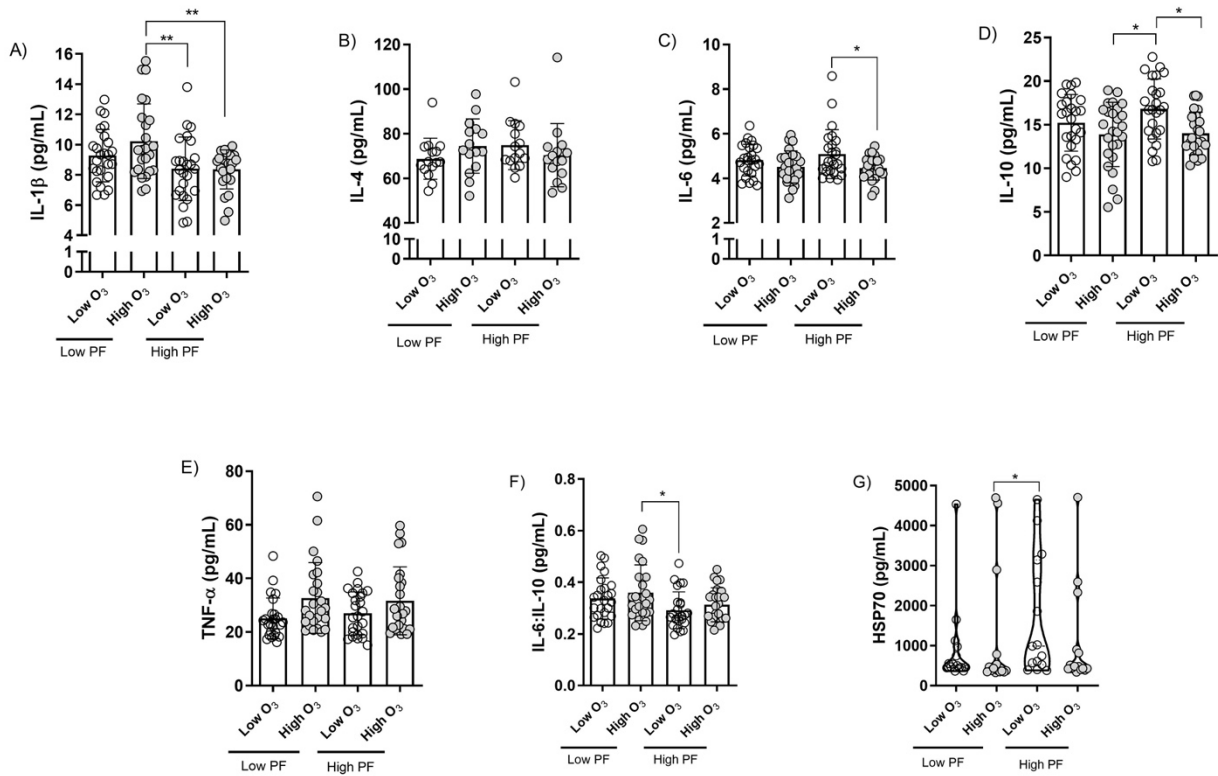
The oxidative stress analysis showed a higher SOD activity in the group high PF + high  $O_3$  compared to low PF + low  $O_3$  ( $p<0.05$ ) (Figure 1A) and no difference among the groups in the ROS concentration ( $p=0.7555$ ) (Figure 1B) and GSH concentration ( $p=0.5402$ ) (Figure 1D). The group low PF + low  $O_3$  demonstrated higher CAT activity compared to low PF + high  $O_3$  ( $p<0.05$ ) and high PF + high  $O_3$  ( $p<0.001$ ), and the groups low PF + high  $O_3$  ( $p<0.01$ ) and high PF + low  $O_3$  ( $p<0.05$ ) demonstrated higher CAT activity than high PF + high  $O_3$  (Figure 1C). Lipoperoxidation evaluation showed lower TBARS concentration in high PF + high  $O_3$  compared to low PF + low  $O_3$  ( $p<0.05$ ) and low PF + high  $O_3$  ( $p<0.01$ ) (Figure 1E). The CC16 concentration showed that the group low PF + high  $O_3$  had higher levels compared to the group low PF + low  $O_3$  ( $p<0.05$ ) and high PF + low  $O_3$  ( $p<0.05$ ) (Figure 1F).



**Figure 1.** Oxidative stress variables and pulmonary toxicity of low and high physical fitness individuals exposed to different O<sub>3</sub> concentration. A) SOD (USOD/mL); B) ROS (F.I.); C) CAT (pmol/mL); D) GSH (mg/dL); E) TBARS (pmol/mL); F) CC16 (pg/mL). Data of SOD, CAT, GSH are presented as mean  $\pm$  SD. Data of TBARS are presented as median (IQR). Differences among groups were verified by one-way ANOVA followed by Bonferroni's post hoc ( $p < 0.05$ ) or Kruskal-Wallis test followed by Dunn's post hoc ( $p < 0.05$ ). \*Denotes statistical difference ( $p < 0.05$ ).

Among the inflammatory biomarkers, the group low PF + high O<sub>3</sub> had higher IL-1 $\beta$  concentration compared to high PF + low O<sub>3</sub> ( $p < 0.01$ ) and high PF + high O<sub>3</sub> ( $p < 0.01$ ) (Figure 2A). While the IL-4 concentration did not differ among groups ( $p = 0.4096$ ) (Figure 2B), the group high PF + low O<sub>3</sub> demonstrated higher concentration of IL-6 compared to high PF + high O<sub>3</sub> ( $p < 0.05$ ) (Figure 2C) and higher IL-10 concentration compared to low PF + high O<sub>3</sub> ( $p < 0.05$ ) and high PF + high O<sub>3</sub> ( $p < 0.05$ ) (Figure 2D). TNF- $\alpha$  did not differ among the groups ( $p = 0.0611$ ) (Figure 2E). The inflammatory ratio IL-6:IL10 was higher in low PF + high O<sub>3</sub> compared to the group high PF + low O<sub>3</sub>

( $p < 0.05$ ) (Figure 2F). The group high PF + low  $O_3$  showed higher HSP70 concentration compared to low PF + high  $O_3$  ( $p < 0.05$ ) (Figure 2G).



**Figure 2.** Systemic inflammation of low and high physical fitness individuals exposed to different  $O_3$  concentration. A) IL-1 $\beta$  (pg/mL); B) IL-4 (pg/mL); C) IL-6 (pg/mL); D) IL-10 (pg/mL); E) TNF- $\alpha$  (pg/dL); F) IL-6:IL-10 ratio (pg/mL); G) HSP70 (pg/mL). Data of IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-10, and CC16 are presented as mean  $\pm$  SD. Data of TNF- $\alpha$  and HSP70 are presented as median (IQR). Differences among groups were verified by one-way ANOVA followed by Bonferroni's post hoc ( $p < 0.05$ ) or Kruskal-Wallis test followed by Dunn's post hoc ( $p < 0.05$ ). \*Denotes statistical difference ( $p < 0.05$ ).

## Discussion

Here, we should to determine the relationship between  $O_3$  exposure and PF status on redox status and inflammatory response of men. The results of our study demonstrated a great influence of the level of physical fitness and the exposure to  $O_3$  on biomarkers of oxidative stress, inflammation, pulmonary toxicity, and response to stress. Interestingly, the high physical fitness group with high  $O_3$  presented the highest concentrations of this pollutant, including those individuals with low PF and high  $O_3$  exposure. The individuals with high physical fitness that were less exposed to  $O_3$  presented higher CAT activity, lower TBARS and IL-1 $\beta$  concentrations, higher IL-6 and IL-10 concentration, lower IL-6:IL-10 ratio, lower CC16 levels, and higher HSP70 concentration. Meanwhile, more

high exposure to O<sub>3</sub> of physically active individuals resulted in higher SOD activity and lower CAT along with lower TBARS and IL-1 $\beta$  concentration. Emphasizing that low physical fitness associated with high O<sub>3</sub> exposure resulted in higher TBARS and IL-1 $\beta$  concentrations, lower IL-10 and higher IL-6:IL-10 ratio, higher CC16, and lower HSP70. Collectively, O<sub>3</sub> exposure might blunts exercise adaptations on IL-10 and HSP70 concentrations, while physical activity reduced lipoperoxidation, pro-inflammatory mediators, and pulmonary toxicity even in high O<sub>3</sub> environment.

We observed that the concentration of both gaseous air pollutants, O<sub>3</sub> and NO<sub>2</sub>, were below the WHO guideline levels for daily mean (O<sub>3</sub>: 100  $\mu\text{g}/\text{m}^3/8\text{h}$ ; NO<sub>2</sub>: 25  $\mu\text{g}/\text{m}^3/24\text{h}$ ) in the comparison among groups and among the seasons (29). However, the values for NO<sub>2</sub> were higher than the guideline annual concentration value of 10  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  for NO<sub>2</sub>(29). Besides the occurrence of ozone peaks in periods of sunny weather, no difference was observed in our study among the seasons, even with higher temperature and solar radiation in spring and summer. The increase in wind speed and mild temperature in spring and summer might contribute to the lack of difference among the season, as well as the current climate characteristics of sub-tropical State with non-defined seasons.

There is a complex relation between O<sub>3</sub> and NO<sub>2</sub>, the formation of O<sub>3</sub> occurred through a photochemical reaction by nonlinear chemical processes at a rate that is determined by the atmospheric concentrations of the pollutants nitrogen oxides (NO<sub>x</sub>) and volatile organic compounds (VOCs). Studies described that NO<sub>x</sub> concentration determines the formation of O<sub>3</sub> in an environment with low NO<sub>x</sub> levels, while in highly polluted areas with increased concentrations of NO<sub>x</sub>, the reaction with VOC is reduced and decrease the formation of O<sub>3</sub> (30, 31). In our study, the NO<sub>x</sub> concentration in levels above annual guidelines might have contributed to O<sub>3</sub> formation and to health deleterious outcomes. Additionally, we highlight that even in levels below WHO guidelines the O<sub>3</sub> exposure was associated with poor outcomes in redox status, inflammation, and pulmonary toxicity.

The group with high physical fitness demonstrated greater personal exposure to O<sub>3</sub> compared to low physical fitness (both low and high exposure to O<sub>3</sub>), indicating a contribution of the practice of physical activity to be more exposed to the pollutant. In studies from our research group, in which we considered inhalation rate during exercise demonstrated that location and period of the day of the exercise practice highly influence in the exposure. Lifestyle is another factor that could contribute to greater exposure to O<sub>3</sub>

once increased physical fitness is associated with active commuting. A study from Zuurbier and colleagues (2010) investigating active commuting and air pollutants exposure showed that cycling resulted in higher exposure to PM<sub>2.5</sub> and PM<sub>10</sub> compared to car and bus use (32). Also, in a recent finding from our research group, we observed higher active commuting in participants with outdoor exercise habits (33).

O<sub>3</sub> is extensively described as a highly oxidative pollutant associated with pulmonary inflammation and oxidative stress (34, 35). On the other hand, the exercise practice is associated with physiological adaptations based on improved antioxidant capacity, diminished lipids and protein oxidation, and increased anti-inflammatory status (8, 36). Here, we demonstrated that high exposure to O<sub>3</sub> in physically active individuals increased SOD activity and reduced CAT activity without changes in ROS and GSH concentrations. It might indicate an increased use of CAT in the neutralization of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> formed by the cleavage of superoxide through SOD. The GSH plays a similar role to CAT, so no difference was observed in GSH concentration among groups possibly due to the action of CAT (37, 38). We did not observe difference in ROS content, which demonstrates that this ROS could be involved in normal physiology as performing essential function in cellular processes regulation (39, 40).

It is worth noticing that low physical fitness group with high O<sub>3</sub> exposure demonstrated increased lipid peroxidation and CC16 concentration, indicating an oxidative effect and pulmonary toxicity resulted from the pollutant inhalation that could be attenuated by the exercise practice. The systemic concentration of CC16 have been associated with lung function, toxicity, and development of respiratory diseases (41, 42). A study from Gomes and colleagues showed that the exposure to O<sub>3</sub> during exercise session led to redox response and increased concentration of CC16 (41). Additionally, Frampton and colleagues (2015) investigated healthy individuals performing high intensity exercise under O<sub>3</sub> exposure and observed a reduction in pulmonary function (43). While a study from Frampton and colleagues (2017) investigating older individuals did not show alteration in oxidative stress, however a concentration-related reduction on lung function was detected (44). In our study we included only healthy young individuals, but the effects of O<sub>3</sub> exposure was similar to the observed in older participants from other studies.

Oxidative stress plays a central role in induction of pro-inflammatory response in response to air pollution exposure (45). *In vitro*, experimental, and clinical studies, demonstrated a possible mechanism of O<sub>3</sub> to mediate inflammation through activation

of toll-like receptor 4 (TLR-4), activates mitogen-activated protein kinases (MAPKs) and central pro-inflammatory transcription factors such as NF- $\kappa$ B and AP-1, which results in up-regulation of pro-inflammatory genes and consequently in pro-inflammatory cytokines production (45, 46).

In our study, IL-1 $\beta$  and pro-inflammatory ratio (IL-6:IL-10) were higher in high O<sub>3</sub> and low physical fitness compared to both high physical fitness groups, indicating a protective effect of exercise practice, even in high O<sub>3</sub> environment. Analogous results from a study of Chen and colleagues (2018) showed that frequent exercise even in highly polluted areas might protect against airway inflammation (47). The TNF- $\alpha$  concentration did not differ depending on the O<sub>3</sub> exposure and physical fitness level, as well as Gomes and colleagues did not observed difference on concentration of TNF- $\alpha$  after exposure to O<sub>3</sub> in an exercise session (41).

IL-6 is a pleiotropic cytokine that induces both pro- and anti-inflammatory actions as well as metabolic functions. It is interesting to note that higher levels of IL-6 contribute to the immunoregulation by the stimulation of CD4<sup>+</sup> T cells into Th2 and Treg phenotype (48). Considering the reduced levels of IL-1 $\beta$  and the higher IL-10 content in individuals with high physical fitness and low exposure to O<sub>3</sub>, we can that IL-6 is acting as an anti-inflammatory cytokine in our study. Furthermore, IL-6 inhibits proinflammatory cytokines and increases anti-inflammatory mediators' production by sensitizes macrophages to M2 phenotype polarization and regulates tissue-repair. It interestingly to note that increasing M2 macrophage content in metabolically active tissues is a hallmark of immunological adaptations of exercise training found in many rodent animal studies models and increasing O<sub>3</sub> concentration in individuals with high PF may impair this adaptation by lowering IL-6 levels. Siqueira and colleagues (2022) found higher IL-6 levels in a cohort of amateur 10km trained runners compared to sedentary individuals, suggesting that endurance outdoor runners may present higher circulating myokine levels, such as IL-6, as an adaptation to the physical training (49). However, the exposure to a high O<sub>3</sub> environment reduced the concentration of both cytokines in physically active individuals, showing a possible action of O<sub>3</sub> in blunt the exercise anti-inflammatory response. Also, a previous study from our research group identified that the air pollutant PM<sub>2.5</sub> exposure partially blunts metabolic and inflammatory adaptations in heart and gastrocnemius muscle tissues induced by exercise training in rats, yet the exercise training reduced levels of IL-1 $\beta$  and lipidperoxidation (50).

The extracellular content of HSP70 mediates inflammation and it is released in response to physiological insults, such as exercise, as an alarming event (51). The individuals with high physical fitness and low exposure to O<sub>3</sub> demonstrated higher levels of HSP70 compared to low physical fitness exposed to high levels of O<sub>3</sub>. After the extracellular accumulation of HSP70, it induced immune reactions and could regulate acute or chronic inflammatory processes. However, HSP70 might have an immune-regulating effects not only by generating pro-inflammatory response, but also modulating specific anti-inflammatory pathways and antiapoptotic effects. Considering our findings, especially the IL-10 behavior, it is possible that HSP70 generated an anti-inflammatory signaling in response to exercise (52, 53). HSP70 can modulate inflammatory insults in mice models of arthritis, colitis, and graft rejection by the induction of tolerogenic dendritic cells, increasing the suppressive phenotype of monocytes and stimulating Treg functions (52, 53).

This study had some limitations, as we did not evaluate other pollutants than O<sub>3</sub> and NO<sub>2</sub>. However, we performed a personal monitoring in which we included all the daily routine of the participants. Also, we enrolled in the study healthy individuals, not being a representative sample of the population, and we had a sex bias once only men were included in the study.

## **Conclusion**

Taking together our results, physical activity could result in higher exposure to O<sub>3</sub> and it could blunt some exercise adaptations. On the other hand, high physical fitness improved antioxidant defense system, systemic inflammatory mediators, and pulmonary toxicity. Collectively, increases in physical activity contribute to attenuate the deleterious effects of ozone exposure and should be strongly recommended.

## **References**

1. WHO. WHO releases country estimates on air pollution exposure and health impact 2016.
2. [http://www.who.int/topics/air\\_pollution/en/](http://www.who.int/topics/air_pollution/en/) [Internet]. 2017.
3. Physical Inactivity: A Global Public Health Problem [Internet]. Global Strategy of Diet, Physical Activity and Health; World Health Organization. 2020.
4. Gent JF, Triche EW, Holford TR, Belanger K, Bracken MB, Beckett WS, et al. Association of low-level ozone and fine particles with respiratory symptoms in children with asthma. *JAMA*. 2003;290(14):1859-67.
5. Park SK, O'Neill MS, Vokonas PS, Sparrow D, Wright RO, Coull B, et al. Air pollution and heart rate variability: effect modification by chronic lead exposure. *Epidemiology*. 2008;19(1):111-20.

6. Chiusolo M, Cadum E, Stafoggia M, Galassi C, Berti G, Faustini A, et al. Short-Term Effects of Nitrogen Dioxide on Mortality and Susceptibility Factors in 10 Italian Cities: The EpiAir Study. *Environ Health Perspect.* 2011;119(9):1233-8.
7. Chuang KJ, Chan CC, Su TC, Lee CT, Tang CS. The effect of urban air pollution on inflammation, oxidative stress, coagulation, and autonomic dysfunction in young adults. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(4):370-6.
8. Fiuza-Luces C, Garatachea N, Berger NA, Lucia A. Exercise is the real polypill. *Physiology (Bethesda).* 2013;28(5):330-58.
9. WHO. WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour. Geneva: World Health Organization; 2020.
10. Matt F, Cole-Hunter T, Donaire-Gonzalez D, Kubesch N, Martínez D, Carrasco-Turigas G, et al. Acute respiratory response to traffic-related air pollution during physical activity performance. *Environ Int.* 2016;97:45-55.
11. Bos I, De Boever P, Vanparijs J, Pattyn N, Panis LI, Meeusen R. Subclinical effects of aerobic training in urban environment. *Med Sci Sports Exerc.* 2013;45(3):439-47.
12. Qin XD, Qian Z, Vaughn MG, Trevathan E, Emo B, Paul G, et al. Gender-specific differences of interaction between obesity and air pollution on stroke and cardiovascular diseases in Chinese adults from a high pollution range area: A large population based cross sectional study. *Sci Total Environ.* 2015;529:243-8.
13. Rundell KW, Hoffman JR, Caviston R, Bulbulian R, Hollenbach AM. Inhalation of ultrafine and fine particulate matter disrupts systemic vascular function. *Inhal Toxicol.* 2007;19(2):133-40.
14. Kubesch NJ, de Nazelle A, Westerdahl D, Martinez D, Carrasco-Turigas G, Bouso L, et al. Respiratory and inflammatory responses to short-term exposure to traffic-related air pollution with and without moderate physical activity. *Occup Environ Med.* 2015;72(4):284-93.
15. Giles LV, Carlsten C, Koehle MS. The effect of pre-exercise diesel exhaust exposure on cycling performance and cardio-respiratory variables. *Inhal Toxicol.* 2012;24(12):783-9.
16. Giles LV, Carlsten C, Koehle MS. The pulmonary and autonomic effects of high-intensity and low-intensity exercise in diesel exhaust. *Environ Health.* 2018;17(1):87.
17. Giles LV, Tebbutt SJ, Carlsten C, Koehle MS. The effect of low and high-intensity cycling in diesel exhaust on flow-mediated dilation, circulating NOx, endothelin-1 and blood pressure. *PLoS One.* 2018;13(2):e0192419.
18. Koch S, Welch JF, Tran R, Ramsook AH, Hung A, Carlsten C, et al. Ventilatory responses to constant load exercise following the inhalation of a short-acting  $\beta$ . *Environ Int.* 2021;146:106182.
19. Cruz R, Koch S, Matsuda M, Marquezini M, Sforça ML, Lima-Silva AE, et al. Air pollution and high-intensity interval exercise: Implications to anti-inflammatory balance, metabolome and cardiovascular responses. *Sci Total Environ.* 2022;809:151094.
20. Marmett B, Carvalho RB, Dorneles GP, da Silva IM, Romão PRT, Nunes RB, et al. Air pollution inhalation during acute exercise is dependent of the body mass index and ventilation of young men. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2020.
21. Marmett B, Pires Dorneles G, Böek Carvalho R, Peres A, Roosevelt Torres Romão P, Barcos Nunes R, et al. Air pollution concentration and period of the day modulates inhalation of PM. *Environ Res.* 2020:110528.
22. Carvalho RB, Marmett B, Dorneles GP, da Silva IM, Romão PRT, da Silva Júnior FMR, et al. O<sub>3</sub> concentration and duration of exposure are factors influencing the environmental health risk of exercising in Rio Grande, Brazil. *Environ Geochem Health.* 2021.
23. Marmett B, Carvalho RB, Dorneles GP, Nunes RB, Rhoden CR. Should I stay or should I go: Can air pollution reduce the health benefits of physical exercise? *Med Hypotheses.* 2020;144:109993.
24. Jackson AS, Blair SN, Mahar MT, Wier LT, Ross RM, Stuteville JE. Prediction of functional aerobic capacity without exercise testing. *Med Sci Sports Exerc.* 1990;22(6):863-70.
25. Cidades e Estados - Porto Alegre [Internet]. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. 2020. Available from: [ibge.gov.br/cidades-e-estados/rs/porto-alegre.html](http://ibge.gov.br/cidades-e-estados/rs/porto-alegre.html).
26. Marklund S, Marklund G. Involvement of the superoxide anion radical in the autoxidation of pyrogallol and a convenient assay for superoxide dismutase. *Eur J Biochem.* 1974;47(3):469-74.
27. Aebi H. CATALASE INVITRO. *Methods in Enzymology.* 1984;105:121-6.
28. Esterbauer H, Cheeseman KH. Determination of aldehydic lipid peroxidation products: malonaldehyde and 4-hydroxynonenal. *Methods Enzymol.* 1990;186:407-21.
29. WHO. WHO global air quality guidelines - Particulate matter (PM<sub>2.5</sub> and PM<sub>10</sub>), ozone, nitrogen dioxide, sulfur dioxide and carbon monoxide. Geneva: World Health Organization; 2021.
30. Alvar J, Vélez ID, Bern C, Herrero M, Desjeux P, Cano J, et al. Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. *PLoS One.* 2012;7(5):e35671.

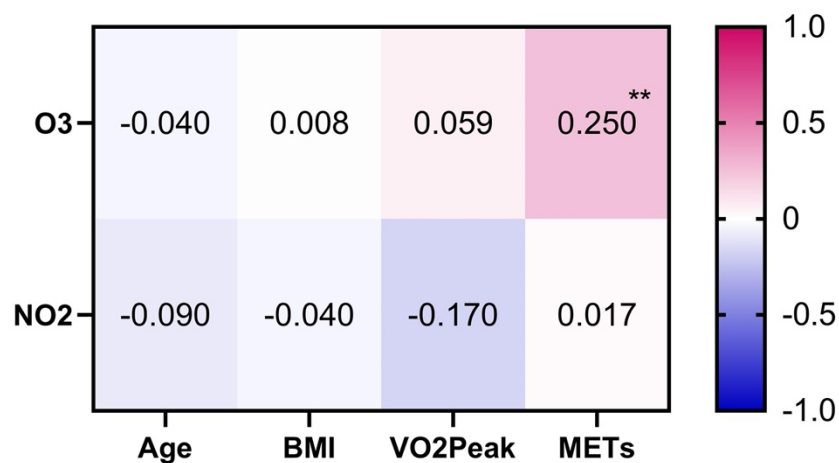
31. Tavella RA, da Silva Júnior FMR. Watch out for trends: did ozone increased or decreased during the COVID-19 pandemic? *Environ Sci Pollut Res Int.* 2021;28(47):67880-5.
32. Zuurbier M, Hoek G, Oldenwening M, Lenters V, Meliefste K, van den Hazel P, et al. Commuters' exposure to particulate matter air pollution is affected by mode of transport, fuel type, and route. *Environ Health Perspect.* 2010;118(6):783-9.
33. Marmett B, Carvalho RB, Nunes RB, Rhoden CR. Exposure to O. *Environ Geochem Health.* 2022.
34. Miller DB, Ghio AJ, Karoly ED, Bell LN, Snow SJ, Madden MC, et al. Ozone Exposure Increases Circulating Stress Hormones and Lipid Metabolites in Humans. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(12):1382-91.
35. Gryparis A, Forsberg B, Katsouyanni K, Analitis A, Touloumi G, Schwartz J, et al. Acute effects of ozone on mortality from the "air pollution and health: a European approach" project. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(10):1080-7.
36. Dorneles GP, da Silva I, Boeira MC, Valentini D, Fonseca SG, Dal Lago P, et al. Cardiorespiratory fitness modulates the proportions of monocytes and T helper subsets in lean and obese men. *Scand J Med Sci Sports.* 2019;29(11):1755-65.
37. Powers SK, Jackson MJ. Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production. *Physiol Rev.* 2008;88(4):1243-76.
38. Powers SK, Talbert EE, Adhietty PJ. Reactive oxygen and nitrogen species as intracellular signals in skeletal muscle. *Journal of Physiology-London.* 2011;589(9):2129-38.
39. Powers SK, Duarte J, Kavazis AN, Talbert EE. Reactive oxygen species are signalling molecules for skeletal muscle adaptation. *Experimental Physiology.* 2010;95(1):1-9.
40. Colombo R, Siqueira R, Conzatti A, de Lima Seolin BG, Fernandes TR, Godoy AE, et al. Exercise training contributes to H2O2/VEGF signaling in the lung of rats with monocrotaline-induced pulmonary hypertension. *Vascul Pharmacol.* 2016;87:49-59.
41. Gomes EC, Stone V, Florida-James G. Impact of heat and pollution on oxidative stress and CC16 secretion after 8 km run. *Eur J Appl Physiol.* 2011;111(9):2089-97.
42. Zhang AL, Balmes JR, Lutzker L, Mann JK, Margolis HG, Tyner T, et al. Traffic-related air pollution, biomarkers of metabolic dysfunction, oxidative stress, and CC16 in children. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2021.
43. Frampton MW, Pietropaoli A, Dentler M, Chalupa D, Little EL, Stewart J, et al. Cardiovascular effects of ozone in healthy subjects with and without deletion of glutathione-S-transferase M1. *Inhal Toxicol.* 2015;27(2):113-9.
44. Frampton MW, Balmes JR, Bromberg PA, Stark P, Arjomandi M, Hazucha MJ, et al. Multicenter Ozone Study in oldEr Subjects (MOSES): Part 1. Effects of Exposure to Low Concentrations of Ozone on Respiratory and Cardiovascular Outcomes. *Res Rep Health Eff Inst.* 2017(192, Pt 1):1-107.
45. Yan Z, Jin Y, An Z, Liu Y, Samet JM, Wu W. Inflammatory cell signaling following exposures to particulate matter and ozone. *Biochim Biophys Acta.* 2016;1860(12):2826-34.
46. Woodward NC, Levine MC, Haghani A, Shirmohammadi F, Saffari A, Sioutas C, et al. Toll-like receptor 4 in glial inflammatory responses to air pollution in vitro and in vivo. *J Neuroinflammation.* 2017;14(1):84.
47. Chen X, Chen W, Wang Y, Han Y, Zhu T. Responses of healthy young males to fine-particle exposure are modified by exercise habits: a panel study. *Environ Health.* 2018;17(1):88.
48. Kistner TM, Pedersen BK, Lieberman DE. Interleukin 6 as an energy allocator in muscle tissue. *Nat Metab.* 2022;4(2):170-9.
49. Siqueira IR, Basso CG, Pizzolato LS, Cechinel LR, Bertoldi K, Dalpiaz M, et al. Correlation Between Inflammatory and Epigenetic Marks With Aerobic Performance in 10-km Runners. *Res Q Exerc Sport.* 2022;93(1):77-86.
50. Marmett B, Dorneles GP, Nunes RB, Peres A, Romão PRT, Rhoden CR. Exposure to fine particulate matter partially counteract adaptations on glucose metabolism, oxidative stress, and inflammation of endurance exercise in rats. *Inhal Toxicol.* 2022:1-10.
51. Mai AS, Dos Santos AB, Beber LCC, Basso RDB, Sulzbacher LM, Goettens-Fiorin PB, et al. Exercise Training under Exposure to Low Levels of Fine Particulate Matter: Effects on Heart Oxidative Stress and Extra-to-Intracellular HSP70 Ratio. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:9067875.
52. Costa-Beber LC, Heck TG, Fiorin PBG, Ludwig MS. HSP70 as a biomarker of the thin threshold between benefit and injury due to physical exercise when exposed to air pollution. *Cell Stress Chaperones.* 2021;26(6):889-915.
53. Krüger K, Reichel T, Zeilinger C. Role of heat shock proteins 70/90 in exercise physiology and exercise immunology and their diagnostic potential in sports. *J Appl Physiol (1985).* 2019;126(4):916-27.

## Figures captions

**Figure 1.** Oxidative stress variables and pulmonary toxicity of low and high physical fitness individuals exposed to different O<sub>3</sub> concentration. A) SOD (USOD/mL); B) ROS (F.I.); C) CAT (pmol/mL); D) GSH (mg/dL); E) TBARS (pmol/mL); F) CC16 (pg/mL). Data of SOD, CAT, GSH are presented as mean ± SD. Data of TBARS are presented as median (IQR). Differences among groups were verified by one-way ANOVA followed by Bonferroni's post hoc (p<0.05) or Kruskal-Wallis test followed by Dunn's post hoc (p<0.05). \*Denotes statistical difference (p<0.05).

**Figure 2.** Systemic inflammation of low and high physical fitness individuals exposed to different O<sub>3</sub> concentration. A) IL-1β (pg/mL); B) IL-4 (pg/mL); C) IL-6 (pg/mL); D) IL-10 (pg/mL); E) TNF-α (pg/dL); F) IL-6:IL-10 ratio (pg/mL); G) HSP70 (pg/mL). Data of IL-1β, IL-4, IL-6, IL-10, and CC16 are presented as mean ± SD. Data of TNF-α and HSP70 are presented as median (IQR). Differences among groups were verified by one-way ANOVA followed by Bonferroni's post hoc (p<0.05) or Kruskal-Wallis test followed by Dunn's post hoc (p<0.05). \*Denotes statistical difference (p<0.05).

## Supplementary material



**Figure 1S.** Heat map presenting correlation analysis of age, BMI, VO<sub>2peak</sub>, METs, O<sub>3</sub>, and NO<sub>2</sub> variables. Difference was analyzed using Pearson's coefficient correlation test. \*\* Denotes statistical difference (p<0.01).

## 5. CONCLUSÃO

Com o desenvolvimento do presente trabalho demonstramos que a prática de exercício físico resultou no aumento da exposição aos poluentes atmosféricos, tanto na taxa de inalação durante a realização da sessão de exercício quanto na rotina diária de indivíduos fisicamente ativos. Ainda, observamos que a prática de exercício estava associada a melhor desfechos cardiometabólicos, sendo observado melhores níveis de  $VO_{2\text{pico}}$ , MET, LAP e está associado a alto índice de alimentação saudável e práticas como deslocamento ativo. A alta exposição ao  $O_3$  atenuou parcialmente as adaptações decorrentes do exercício nos imunoreguladores IL-10 e HSP70. No entanto, a maior exposição aos poluentes decorrentes do elevado nível de atividade física não aumentou o risco ambiental a saúde, reduziu toxicidade pulmonar, dano oxidativo e mediadores pro-inflamatórios. Sendo assim, os benefícios decorrentes da prática de exercício se sobrepõem aos danos causados pela exposição aos poluentes atmosféricos. Portanto, a prática de exercício físico deve ser encorajada e as recomendações de exercício devem considerar fatores como características ambientais e pessoais.

## 6. ANEXOS

### 6.1 ANEXO I. Guia de Normas da Revista Científica

As normas de formatação da revista científica *Science of the Total Environment est - An International Journal for Scientific Research into the Environment and its Relationship with Humankind* da ELSEVIER estão descritas no link abaixo.

Link para acesso:

<https://www.elsevier.com/journals/science-of-the-total-environment/0048-9697/guide-for-authors>

## **6.2 ANEXO II. Carta de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa**

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** EFEITOS DA EXPOSIÇÃO À POLUIÇÃO ATMOSFÉRICA OUTDOOR E INDOOR E DO EXERCÍCIO FÍSICO NA SAÚDE DE ADULTOS SAUDÁVEIS

**Pesquisador:** Claudia Ramos Rhoden

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 88505118.4.0000.5345

**Instituição Proponente:** Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 2.769.807

**Apresentação do Projeto:**

Trata-se de uma carta-resposta ao parecer emitido anteriormente após a primeira análise à apresentação do projeto de pesquisa a este CEP.

**Objetivo da Pesquisa:**

Avaliar o efeito da exposição à poluição atmosférica outdoor e indoor durante a realização de exercício físico sobre a saúde de adultos saudáveis.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**#Riscos:**

Foi informado que nessa pesquisa o participante poderá sentir um pequeno desconforto no momento da coleta de sangue, pelo uso de agulha, podendo surgir um hematoma (roxo) no local onde foi retirado o sangue (se ocorrer este desconforto o participante será orientado a fazer compressas de gelo no local). Asseguramos que a equipe de pesquisa dará orientação e assistência de acordo com sua necessidade. Asseguramos que o participante terá acesso aos resultados e produtos gerados por esta pesquisa.

**# Benefícios:**

O benefício será contribuir para o entendimento dos efeitos causados à população pela poluição do ar em diferentes condições de exposição,

**Endereço:** Rua Sarmento Leite ,245

**Bairro:** Sarmento

**CEP:** 90.050-170

**UF:** RS

**Município:** PORTO ALEGRE

**Telefone:** (51)3303-8804

**E-mail:** cep@ufcspa.edu.br

Continuação do Parecer: 2.769.807

compreendendo a realização de exercício em ambientes abertos ou fechados e na inatividade física, identificando assim os impactos causados sobre a saúde da população da exposição a poluição nestas três condições e a partir destes resultados buscar soluções que visem melhorar a qualidade de vida e a qualidade do ar, podendo contribuir para mudança de práticas rotineira e adoção de novas medidas preventivas.

### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Todas as solicitações feitas no parecer anterior foram atendidas no que se segue:

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

1) Se os indivíduos serão recrutados do Centro de Preparação de Oficiais da Reserva de Porto Alegre (CPOR/PA) deve vir previamente o termo de anuência desta instituição;

Resposta: Optamos por modificar a nossa amostra do grupo poluição outdoor devido à restrição de idade dos estudantes do Centro de Preparação de Oficiais da Reserva de Porto Alegre (CPOR/PA), objetivando tornar nossos grupos de exercício (outdoor e indoor) mais homogêneos. Serão recrutados indivíduos que realizem ciclismo em circuito de rua, de quatro a cinco vezes por semana, totalizando o mínimo de 150 minutos de exercício por semana. As modificações foram realizadas no projeto, o qual encontra-se em anexo na Plataforma Brasil e nas informações da Plataforma Brasil.

2) Está faltando o Termo de Anuência do local de realização da pesquisa: Laboratório de Poluição Atmosférica da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA). Lembramos apenas que, caso algum dos pesquisadores seja o responsável pelo laboratório, o termo de anuência deve ser assinado pela chefia imediata para não configurar conflito de interesse;

Resposta: Adicionamos o Termo de Anuência para a realização da pesquisa no Laboratório de Poluição Atmosférica, autorizada pela gerente de laboratórios da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Magda Rosane de Vargas Schardosim.

3) Não haverá parceria com mais nenhum laboratório de todos os exames mencionados para execução? Caso haja, deve ser anexado o termo de anuência de cada um.

Resposta: Haverá parceria com o Laboratório de Análises Clínicas da Universidade Federal de

**Endereço:** Rua Sarmento Leite ,245

**Bairro:** Sarmento

**CEP:** 90.050-170

**UF:** RS

**Município:** PORTO ALEGRE

**Telefone:** (51)3303-8804

**E-mail:** cep@ufcspa.edu.br

Continuação do Parecer: 2.769.807

Ciências da Saúde de Porto Alegre, onde iremos realizar análises de glicose e perfil lipídico e do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade do Rio Grande (FURG) para análise de metais, adicionamos os termos de anuência dos mesmos.

#### CONCLUSÕES OU PENDÊNCIAS E LISTA DE INADEQUAÇÕES:

1) Tanto no título na PB quanto no projeto está faltando uma palavra (acredito que seja saúde);

Resposta: Realmente houve um equívoco no título e está faltando a palavra 'saúde', a correção foi realizada no projeto e na Plataforma Brasil.

2) Na descrição dos Riscos está descrito poderá haver a sensação de um pequeno desconforto no momento da coleta de sangue, pelo uso de agulha, podendo surgir um hematoma (roxo) no local onde foi retirado o sangue, mas não há a menção do que será feito pela equipe de pesquisadores caso isso aconteça. Quais medidas serão adotadas?

Resposta: A coleta será realizada por um profissional habilitado e será orientado ao participante que faça compressas de gelo no local, tendo o participante o contato da equipe de pesquisa e pesquisador no Termo de Consentimento para qualquer dúvida e/ou consulta.

3) O projeto de pesquisa deve estar alinhado com o da PB que encontra-se muito simplificado, com informações insuficientes que podem comprometer uma avaliação de proteção aos sujeitos de pesquisa;  
Resposta: Revisamos e detalhamos mais informações na metodologia com a finalidade de garantir a proteção aos sujeitos de pesquisa. Não foi possível alinhar o texto da metodologia do projeto com o texto inserido na PB devido ao limite de caracteres permitidos na PB. Respeitosamente pedimos uma orientação de como proceder a essa questão.

4) Não está descrito de que forma e de onde estes indivíduos serão recrutados. Caso haja recrutamento por meio de mídia social, cartazes, formas públicas, deve ser enviado ao CEP para análise este material de divulgação;

Resposta: O recrutamento dos participantes será por forma verbal através de uma busca ativa em visitas presenciais, será explicado o objetivo e justificativa da realização da pesquisa, os fatores de inclusão e exclusão e os possíveis candidatos serão convidados a participar da pesquisa, o TCLE

**Endereço:** Rua Sarmento Leite ,245

**Bairro:** Sarmento

**CEP:** 90.050-170

**UF:** RS

**Município:** PORTO ALEGRE

**Telefone:** (51)3303-8804

**E-mail:** cep@ufcspa.edu.br

Continuação do Parecer: 2.769.807

será disponibilizado e aqueles que aceitarem participar irão assiná-lo. O recrutamento do grupo outdoor será no ponto de encontro dos participantes para realizarem a atividade física, o qual é um local público, o recrutamento do grupo indoor será nas academias onde realizam sua atividade física e o recrutamento do grupo controle será no local de trabalho do grupo controle.

5) Por qual motivo haverá somente o recrutamento de homens como está na PB? no Projeto de pesquisa está descrito que o grupo de exercício em ambiente outdoor será composto por 50 alunos do Centro de Preparação de Oficiais da Reserva de Porto Alegre (CPOR/PA). São somente do gênero masculino?

Resposta: O recrutamento será apenas de indivíduos do gênero masculino priorizando a homogeneidade da amostra, considerando as diferenças hormonais, metabólicas e de composição corporal entre os gêneros. Conforme explicado previamente, não iremos mais realizar o recrutamento no Centro de Preparação de Oficiais da Reserva de Porto Alegre (CPOR/PA) devido à restrição de idade dos estudantes do CPOR/PA, optamos por incluir ciclistas que realizem circuitos de rua, visando tornar nossos grupos mais semelhantes.

6) Há descrição de serem hígidos. Qualquer comorbidade será descartada? Pois até a faixa de 45 anos, não podemos descartar a coexistência destas.

Resposta: Todas as comorbidades existentes resultarão na exclusão do indivíduo da pesquisa, adicionamos essa informação nos critérios de exclusão da metodologia no projeto de pesquisa.

7) A metodologia de coleta está insuficientemente descrita tanto no projeto quanto na PB. Quem fará a coleta de todos estes exames? Tudo deve ser descrito minuciosamente, com o passo-a-passo e por pessoas capacitadas e treinadas em suas áreas.

Resposta: A coleta de amostra de sangue será realizada por profissional da área da saúde habilitado (CRBM-5 1195). A realização da espirometria e a emissão do resultado serão realizadas por profissional da área da saúde habilitado (CRBIO-03 28715-0). As aferições de pressão arterial e frequência cardíaca serão realizadas por profissional da saúde capacitado (CRBM-5 1195). A aplicação dos questionários sociodemográficos, sintomas respiratórios (British Medical Research Council), consumo de álcool (AUDIT – Teste de Identificação de Desordens Devido ao Uso de Álcool), anamnese e avaliação do nível de atividade física será realizada por profissional da área da saúde habilitado (CRN2-12349). A realização da avaliação antropométrica e de consumo alimentar será realizada por profissional da área da nutrição habilitado (CRN2 -12349). As coletas de todos

**Endereço:** Rua Sarmento Leite ,245

**Bairro:** Sarmento

**CEP:** 90.050-170

**UF:** RS

**Município:** PORTO ALEGRE

**Telefone:** (51)3303-8804

**E-mail:** cep@ufcspa.edu.br

Continuação do Parecer: 2.769.807

os participantes do projeto serão realizadas a domicílio, sendo que os profissionais habilitados irão se locomover até a residência de cada indivíduo para a realização da coleta, levando consigo todos os equipamentos e materiais necessários. A metodologia foi adicionada destas informações e detalhes referentes aos procedimentos. Com relação a descrição mais detalhada na PB ressaltamos a limitação já exposta anteriormente sobre o limite de caracteres.

8) A resolução 466/2012 e também no site da UFCSPA, CEP, há todas as informações que devem estar presentes no TCLE. Dessa forma, o mesmo deve ser reescrito, devendo-se estar atento às normativas, como por exemplo: linguagem adequada à população em estudo; tempo que o indivíduo deve ter de disponível para participar da pesquisa; todos os procedimentos devem estar minuciosamente descritos e com palavras acessíveis; caso os efeitos adversos apareçam, como eles serão sanados?; se algum dos exames for realizado em local fora do centro de treinamento, deve estar previsto o transporte e isto direcionado no orçamento; se a coleta de sangue necessita de jejum, deve-se prever no orçamento um lanche para o participante; colocar o endereço descrito do CEP, além do telefone; revisar todas as solicitações da resolução 466/12.

Resposta: O TCLE foi modificado com a finalidade de atender a pendência.

- caso os efeitos adversos apareçam, como eles serão sanados? Caso ocorram, a equipe de pesquisa dará orientação e assistência de acordo com a necessidade de cada participante, esta informação foi acrescida no TCLE.

- se algum dos exames for realizado em local fora do centro de treinamento, deve estar previsto o transporte? Todos os exames serão realizados no domicílio dos participantes, não havendo necessidade de transporte dos mesmos para a coleta, esta informação consta na metodologia do projeto de pesquisa.

- se a coleta de sangue necessita de jejum, deve-se prever no orçamento um lanche para o participante: Será necessário jejum de 12h, esta informação foi adicionada na metodologia do projeto e no TCLE e o lanche foi adicionado ao orçamento.

- colocar o endereço descrito do CEP, além do telefone: a informação consta no TCLE.

9) No orçamento falta colocar os bocais para o espirômetro para análise da função pulmonar. Como faltam alguns detalhamentos de realização dos exames, todos os demais equipamentos estão previstos? Estão disponíveis? Diz que os recursos que não estão disponíveis nos Laboratórios serão adquiridos pela pesquisadora. O valor total deve estar distribuído de forma distinta para uma melhor avaliação.

**Endereço:** Rua Sarmento Leite ,245

**Bairro:** Sarmento

**CEP:** 90.050-170

**UF:** RS

**Município:** PORTO ALEGRE

**Telefone:** (51)3303-8804

**E-mail:** cep@ufcspa.edu.br

Continuação do Parecer: 2.769.807

Resposta: Conforme sinalizado, os bocais e demais aparelhos previstos foram adicionados no orçamento. Os equipamentos estão disponíveis no Laboratório de Poluição Atmosférica (UFCSPA), Laboratório de Análises Clínicas (UFCSPA) e no Instituto de Ciências Biológicas (FURG). Revisamos e alteramos a organização do orçamento visando distinguir os itens disponíveis e os a serem adquiridos, conforme sinalizado.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Os termos de anuência que não haviam sido apresentados foram incluídos no corpo do projeto de pesquisa. Sugere-se apenas, para uma próxima entrega, de modo a facilitar quem está avaliando, que estes mesmos termos sejam disponibilizados de forma separada em documentos anexados.

**Recomendações:**

- Recomenda-se a aprovação uma vez que todas as solicitações foram atendidas por meio de carta-resposta, muito bem apresentada, o que facilitou a orientação do avaliador para verificar o retorno às pendências/inadequações apresentadas anteriormente.
- Deve-se atentar para os prazos estabelecidos para entrega dos relatórios parcial e final que foram descritos no termo de compromisso para entrega do relatório que além de servirem ao CEP como forma de acompanhamento do andamento do mesmo, podem, futuramente, servir como base para qualquer ajuste de cronograma decorrente da pesquisa.
- Lembramos também, que para execução da pesquisa, o TCLE deve ser retirado em cópia física com o carimbo do CEP.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

- Solicita-se encaminhar ao CEP outra versão do TCLE sem a palavra "anexo" para ser assinado antes do início do projeto.
- Quanto ao número de caracteres da PB, sugere-se alinhar de forma reduzida com o Projeto de Pesquisa.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

De acordo com o parecer do Relator.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
----------------	---------	----------	-------	----------

<b>Endereço:</b> Rua Sarmento Leite ,245				
<b>Bairro:</b> Sarmento		<b>CEP:</b> 90.050-170		
<b>UF:</b> RS	<b>Município:</b> PORTO ALEGRE			
<b>Telefone:</b> (51)3303-8804		<b>E-mail:</b> cep@ufcspa.edu.br		

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE  
PORTO ALEGRE



Continuação do Parecer: 2.769.807

Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1105613.pdf	15/06/2018 15:36:45		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoDoutorado.doc	15/06/2018 15:20:45	Claudia Ramos Rhoden	Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	CartaResposta.doc	15/06/2018 15:16:08	Claudia Ramos Rhoden	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.doc	13/06/2018 15:10:39	Claudia Ramos Rhoden	Aceito
Outros	Termodecompromisso.JPG	24/04/2018 16:42:23	BRUNA MARMETT	Aceito
Folha de Rosto	Folhaderosto.pdf	19/04/2018 12:00:58	BRUNA MARMETT	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

PORTO ALEGRE, 13 de Julho de 2018

---

**Assinado por:**  
**Luciane Dalcanale Moussalle**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** Rua Sarmento Leite ,245

**Bairro:** Sarmento

**CEP:** 90.050-170

**UF:** RS

**Município:** PORTO ALEGRE

**Telefone:** (51)3303-8804

**E-mail:** cep@ufcspa.edu.br