

POLUIÇÃO ATMOSFÉRICA: BIOMARCADORES DOS EFEITOS NOCIVOS À SAÚDE

Pauline Brendler Goettems¹

Bethânia Salamoni¹

Fernanda Giesel Baldissera¹

Mirna Stela Ludwig^{2,3}

Thiago Gomes Heck³

Resumo

A qualidade do ar que respiramos encontra-se abaixo do nível desejável devido à presença de poluentes. Evidências científicas mostram que a exposição à poluição atmosférica constitui um importante fator de risco para desenvolvimento de doenças. Estudos epidemiológicos e experimentais vêm demonstrando que a poluição tem contribuído para o desenvolvimento de patologias respiratórias, cardiometabólicas e câncer, aumentando a morbidade associada a essas doenças. Entretanto, os mecanismos fisiopatológicos que aumentam os riscos à mortalidade ou hospitalização pela exposição à poluição ainda não estão completamente elucidados. Portanto, novas investigações são necessárias para fornecer ferramentas diagnósticas e prognósticas, como o uso de biomarcadores que auxiliem nas decisões estratégicas na área da saúde.

Palavras-Chaves: Poluição Atmosférica, Biomarcadores, Material Particulado.

INTRODUÇÃO

A qualidade de vida tem se tornado cada vez menos frequente com a crescente urbanização, pois a qualidade do ar que respiramos, considerada requisito básico para o bem-estar (Ribeiro *et al.*, 2010), encontra-se abaixo do nível desejável em inúmeras regiões, independente das condições socioeconômicas destas (MMA, 2012). Infelizmente, os sinais e os efeitos da precária qualidade do ar não são facilmente identificados comparativamente a outros fatores que causam agravos à saúde do homem.

Contudo, estudos epidemiológicos têm demonstrado de forma cada vez mais consistente correlação positiva entre a exposição aos poluentes atmosféricos e morbidade e mortalidade causadas por patologias respiratórias, cardiometabólicas e câncer (Brook *et al.*, 2010; Zhang, 2011; Vineis & Husgafvel-Pursiainen, 2005).

Lamentavelmente, estes efeitos ocorrem mesmo quando as concentrações dos poluentes na atmosfera não ultrapassam os padrões mínimos de qualidade do ar, recomendados conforme critérios vigentes em órgãos reguladores de saúde pública e/ou ambientais (MMA, 2012). Desta forma, a poluição atmosférica tornou-se um problema de saúde pública, sendo que o aumento de atendimentos, internações hospitalares e uso de medicamentos decorrentes da exposição a ela tem trazido prejuízos tanto sociais, quanto econômicos.

¹ Mestranda no PPG Ciências da Saúde na UFCSPA. pauline_goettems@yahoo.com.br

² Doutoranda em Fisiologia na UFRGS.

³ Professor(a) do Departamento de Ciências da Vida/UNIJUÍ.

Em virtude disto, houve a criação de diretrizes de controle de emissão de poluentes e qualidade do ar, bem como, políticas de saúde pública voltada à resolução de problemas decorrentes da poluição. No entanto, novas pesquisas devem ser realizadas para que se compreendam os efeitos inerentes da poluição atmosférica sobre a saúde, para que se desenvolvam alternativas de monitoramento e intervenção.

Poluição Atmosférica

Atividades naturais e/ou humanas têm liberado substâncias nocivas para o ar atmosférico, denominadas de poluentes, que podem causar problemas para os seres humanos, plantas e animais. O termo poluente diz respeito a substâncias químicas, partículas ou gases tóxicos, introduzidas no meio ambiente por diversas fontes e que causam efeitos adversos nos seres vivos e/ou no ecossistema, comprometendo o solo, a água e o ar atmosférico (EPA, 2010).

A poluição atmosférica, por sua vez, pode ser definida como qualquer forma de matéria ou energia com intensidade, concentração, tempo ou características que possam tornar o ar impróprio, nocivo ou ofensivo à saúde, sendo inconveniente ao bem-estar público e à qualidade de vida da comunidade (MMA, 2012).

Os poluentes são classificados de acordo com a fonte poluidora, com o tipo de emissão e em função de suas transformações quando em contato com o meio ambiente. Uma fonte de poluição é caracterizada por exercer uma atividade que realiza a emissão de poluente para a atmosfera. Existem dois tipos de fontes poluidoras, classificadas em fonte naturais ou biogênicas e fontes antropogênicas (EPA, 2010).

As fontes antropogênicas se originam do processo de modernização, incluindo indústrias, agricultura, mineração, transportes, construção e habitações. Estas podem ser classificadas em: fontes móveis e fixas (estacionárias). Fontes móveis incluem a maioria das formas de transporte, tais como automóveis, caminhões e aviões. E as fontes fixas de poluição do ar ocupam uma área relativamente limitada, como usinas de energia e instalações industriais.

Do mesmo modo, podemos classificar a poluição de acordo com o ambiente onde os poluentes se concentram. Sabe-se que hoje em dia as pessoas estão expostas a poluentes do ar em ambientes externos (*outdoor*) e também em ambientes internos (*indoor*).

A identificação dos poluentes presentes no ar contribui para elucidar os riscos à saúde e para a criação de políticas para o manejo de questões ambientais e sociais. Neste contexto, destacamos como principais poluentes: material particulado (MP), monóxido de carbono (CO), dióxido de nitrogênio (NO₂), dióxido de enxofre (SO₂) e ozônio (O₃).

Dentre estes, o Material Particulado (MP) é o que tem recebido maior ênfase no domínio científico, tanto em pesquisas epidemiológicas, como experimentais, sendo caracterizado como um dos principais causadores de doenças do trato respiratório superior e inferior, doenças cardiovasculares e inflamação sistêmica, dentre outras (Ghio *et al.*, 2002).

Sob a denominação geral de Material Particulado se encontram um conjunto de poluentes formados a partir dos processos de combustão, incluindo fontes como veículos, usinas, incêndios, queimadas agrícolas e processos industriais (EPA, 2011), constituídos de poeira, fumaça e todo tipo de material sólido e líquido que se mantém suspenso na atmosfera devido ao seu tamanho.

O tamanho das partículas está diretamente associado ao seu potencial para causar agravos à saúde, sendo que quanto menor for o seu diâmetro, maiores são os efeitos provocados. O material particulado pode ser classificado em: 1) Partículas Totais em Suspensão (PTS), que são aquelas cujo diâmetro é menor que 50 μm , sendo que uma parte destas é inalável podendo causar problemas à saúde, e a outra pode afetar desfavoravelmente a qualidade de vida da população interferindo nas condições climáticas do ambiente e prejudicando as atividades normais da comunidade; e 2) **Partículas Inaláveis**, definidas pelo diâmetro, sendo que maiores de 10 μm são classificadas como partículas grossas – MP_{10} (2,5 a 10 μm), partículas finas aquelas menores de 2,5 μm ($\text{MP}_{2,5}$) ou ultrafina, as menores de 0,1 μm ($\text{MP}_{0,1}$). Segundo a Organização Mundial da Saúde (WHO, 2012) o Material Particulado têm sido associado a um amplo espectro de doenças agudas e crônicas, tais como o câncer de pulmão, arritmias e infarto agudo do miocárdio.

Efeitos da Poluição

A poluição do ar pode afetar nossa saúde de várias maneiras, dependendo do tempo de exposição, do tipo de poluente, da concentração dos agentes poluidores, da faixa etária, da condição prévia de saúde, entre outros (Lawrence Berkeley National Lab, 2012).

Mais especificamente, podemos caracterizar como efeitos de exposição à curto prazo: irritação dos olhos, nariz e garganta, e infecções respiratórias superiores, tais como bronquite e pneumonia. Como efeitos à longo prazo sobre a saúde podemos incluir doença respiratória crônica, câncer de pulmão, doenças cardíacas, e até mesmo danos ao sistema nervoso central, fígado ou rins (Lawrence Berkeley National Lab, 2012).

Emmereichs e Hoylaerts (2012) destacam que tendo em vista o número de evidências científicas e o grande número de pessoas expostas à poluição atmosférica, tornou-se claro que a exposição à poluentes do ar constitui um importante fator de risco para desenvolvimento de doenças numa escala global. Estudos epidemiológicos e experimentais vêm fornecendo, ao longo das últimas décadas, evidências de que a poluição atmosférica, derivada dos processos de industrialização e modernização global, tem contribuído para o desenvolvimento de inúmeras patologias cardiorrespiratórias e consequentemente aumentando a morbidade associada a essas doenças.

No Brasil, estudos realizados nas duas maiores cidades brasileiras, Rio de Janeiro (RJ) e São Paulo (SP), identificaram que a poluição atmosférica está associada tanto a prejuízos à saúde respiratória como à cardiovascular (Gouveia *et al.*, 2003). Conclui-se que os níveis de poluição vivenciados atualmente nestas duas cidades são suficientes para causar agravos à saúde da população.

O ROFA (*residual oil fly-ash*), considerado um tipo de material particulado, proveniente de queima de combustíveis fósseis rico em metais pesados é utilizado como método alternativo para o estudo dos efeitos do MP sobre a saúde (Ghio *et al.*, 2002), demonstrou efeitos sobre o sistema cardiovascular (Damiani *et al.*, 2012), respiratório (Avila *et al.*, 2011) e nervoso central (Zanchi *et al.*, 2010).

A exposição ao MP e os modelos experimentais que utilizam ROFA têm demonstrado que a inalação de partículas causa estresse oxidativo tecidual e é responsável pela inflamação de diversos tecidos (Rhoden *et al.*, 2004), auxiliando na instalação ou complicações de doenças respiratórias, cardiovasculares e câncer de

pulmão (Ristovski *et al.*, 2012; Adcock *et al.*, 2011). Além disso, estudos da última década têm demonstrado forte associação entre doenças metabólicas e a poluição ambiental (O'Neill *et al.* 2005; Pearson *et al.*, 2010; Xu *et al.*, 2011). Neste contexto destaca-se a poluição atmosférica por material particulado fino, pois as partículas que apresentam diâmetro menor que 2,5 μm (MP_{2,5}) têm a capacidade de ultrapassar o trato respiratório e invadir o sistema circulatório atingindo demais sistemas (Pearson *et al.*, 2010). Foi demonstrado que a inalação de MP_{2,5} pode levar à alteração do tônus vasomotor, inflamação vascular e visceral, adiposidade, aterosclerose e resistência insulínica em estudos com modelos animais (Xu *et al.*, 2011).

A exposição crônica ao MP_{2,5} induz estresse oxidativo e inflamação, possíveis causadores de adiposidade, associada a condição de obesidade e suas complicações, como intolerância a glicose, e alteração mitocondrial nas células β das ilhotas de Langerhans do pâncreas, podendo ser fator de risco para o desenvolvimento de resistência à insulina e Diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (Xu *et al.*, 2011). Ceriello & Motz (2004) demonstraram ainda, que o estresse oxidativo sistêmico causado pela exposição a agentes poluentes é o fator patogênico comum que leva a disfunção das células β e a diminuição das defesas antioxidantes, fatores predominantes no início do desenvolvimento do Diabetes mellitus tipo 1 (DM1) (Dominguez *et al.*, 1998).

O processo inflamatório causado por esta injúria oxidante pode ser um dos principais mecanismos responsáveis pelo desenvolvimento de doenças crônicas, cardiorrespiratórias ou metabólicas, ou outras condições associadas à exposição à poluição (Brook *et al.*, 2004).

Além disso, inflamação crônica e estresse oxidativo são proeminentes em inúmeras patologias, e acredita-se que estão envolvidos no aumento da sensibilidade individual à poluição do ar (O'Neill *et al.*, 2005). Este fato demonstra que indivíduos já comprometidos com alguma doença crônica, podem também tornar-se mais susceptíveis aos efeitos da poluição atmosférica, principalmente à material particulado.

Evidencia-se, portanto, tanto em estudo epidemiológicos, como experimentais, que a poluição possui inúmeros efeitos nocivos à saúde, tanto no desenvolvimento de patologias, como no comprometimento de indivíduos com doenças pré-existentes. Entretanto, os mecanismos fisiopatológicos que aumentam os fatores de risco à mortalidade ou hospitalização pela exposição à poluição ainda não estão completamente elucidados. Portanto, tornam-se importantes investigações que abordem efeitos toxicológicos da poluição atmosférica sobre o organismo, por meio do uso de biomarcadores.

Segundo Vineis & Husgafvel-Pursiainen (2005) biomarcadores têm sido introduzidos com o intuito de que aprimorar a investigação dos efeitos da poluição na saúde, por inúmeros fatores, como melhorar a avaliação da exposição; aumentar a compreensão dos mecanismos, por exemplo, medindo biomarcadores intermediários; e permitir que a investigação da susceptibilidade individual. Será enfatizado a seguir dois biomarcadores atualmente muito investigados: estresse oxidativo e a expressão de proteínas de choque térmico.

Biomarcadores dos Efeitos Nocivos à Saúde

O estresse oxidativo apresenta-se como um desequilíbrio bioquímico em que a produção de espécies reativas de oxigênio (ERO) excede a capacidade antioxidante natural do organismo. Este desequilíbrio pode ocorrer após a exposição a agentes pró-

oxidantes, como poluentes do ar (Delfino *et al.*, 2011) e a própria resposta antioxidante ou inflamatória do organismo aos efeitos desta exposição, sendo que esta constitui importante mecanismo de defesa do organismo para auxiliar na manutenção do equilíbrio homeostático e oxidativo (Brook *et al.*, 2010)

Uma grande variedade de métodos está disponível para mensurar o estresse oxidativo, sendo que a melhor opção do uso de biomarcadores para estudos epidemiológicos ou experimentais dependerá dos objetivos da investigação.

Alguns biomarcadores podem ser potencialmente úteis para avaliação do estresse oxidativo, dentre os principais e mais utilizados destaca-se o método de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) (Buege & Aust, 1978), amplamente utilizado para avaliar a peroxidação lipídica. Essa técnica mede a quantidade de malondialdeído, produto desta reação, visto que as ERO podem danificar os lipídios de membrana das células, causando alterações e destruição celular (Martin *et al.*, 2010).

Outra forma de avaliar diretamente o dano causado pela poluição é a avaliação de DNA e lipídeos oxidados presentes na amostra. Neste contexto, o aumento de lipoproteínas oxidadas (LPO) pode desencadear também um aumento da Lipoproteína de baixa densidade oxidada (oxLDL), que pode desempenhar um papel crítico na patogênese da aterosclerose (Delfino *et al.*, 2011). Produtos de oxidação fluorescentes em plasma humano podem representar um marcador global de estresse oxidativo principalmente para estudos epidemiológicos, refletindo a oxidação de proteína estável, os produtos finais de glicação avançada e produtos de lipoxidação (Wu *et al.*, 2007).

Ainda neste contexto, deve-se avaliar o comprometimento do sistema de defesa antioxidante, que pode ser realizado por meio da avaliação da atividade de enzimas antioxidantes, como, superóxido dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GPx), glutathione-S-transferase (GST) e catalase (CAT) (Aebi, 1984; Marklund & Marklund, 1974), que são acionadas para neutralizar o processo de dano oxidativo e protegem as células da ação das espécies reativas de oxigênio (ERO) (Maritim *et al.*, 2003). Pela concentração de glutathione oxidada (GSSG) e glutathione reduzida (GSH), medidas através do método cinético NADPH GSSG reductase e 5'-5-ditiobis-2-ácido-nitrobenzóico (Ishikawa & Sies, 1984). Além disso, pode-se avaliar a expressão destas enzimas, por meio da técnica de Western Blotting, eletroforese SDS-PAGE (Laemmli, 1970). A avaliação dessas enzimas quanto à atividade e expressão é bastante utilizada como marcadores do desequilíbrio que leva ao estresse oxidativo (Zanchi *et al.*, 2008; Heck, 2007).

Outro marcador que vem sendo utilizado em trabalhos experimentais para a avaliação do estresse oxidativo e da inflamação é a HSP70. As proteínas de choque térmico da família de 70 kDa (HSP70, do inglês, heat shock proteins) são proteínas muito conservadas entre os organismos (Smock *et al.*, 2011) e possuem funções extremamente importantes para a manutenção do bom funcionamento celular, atuando como chaperonas moleculares, prevenindo dano celular e apoptose (Heck *et al.*, 2011). Sua expressão intracelular (HSP70) representa fator citoprotetor e anti-inflamatório para a célula, porém, quando encontrada no plasma (eHSP70) está relacionada ao estresse oxidativo e processos pró-inflamatórios (Heck, 2011). A expressão de HSP70 e de enzimas antioxidantes vem sendo utilizada como marcador de estresse celular e oxidativo em animais expostos à poluição atmosférica, e os dados sugerem haver uma correlação entre a expressão destas proteínas no sistema imunológico (Scomazzon, 2012). Estudos estabelecem forte relação entre exposição ao MP_{2,5}, estresse oxidativo,

inflamação e HSP70, o que resulta em síntese aumentada desta proteína pelo epitélio pulmonar e demais tecidos, a qual pode atuar como biomarcador do dano oxidativo (Nakhjavani *et al.*, 2010; Dubowsky *et al.*, 2006; Giffard *et al.*, 2008).

Inúmeros métodos experimentais estão sendo desenvolvidos para determinar o potencial efeito nocivo da exposição à poluição atmosférica, entretanto, continua sendo um grande desafio a busca por biomarcadores ideais. Os biomarcadores disponíveis até o momento precisam ser aprimorados para que seja possível estabelecer respostas precoces, que indiquem a transição das células de condições homeostáticas para condições patológicas (Augusto, 2006). Biomarcadores mais confiáveis e econômicos serão úteis para o acompanhamento de estudos epidemiológicos na busca pela compreensão do desenvolvimento de doenças, bem como dos melhores métodos de tratamento e principalmente de prevenção.

CONCLUSÃO

Altos níveis de poluição do ar atmosférico têm demonstrado um grande risco para a saúde e, portanto, para qualidade de vida. Ao reduzir os níveis de poluição do ar é possível contribuir para uma redução na carga global de doenças respiratórias, cardiometabólicas e câncer, entre outras.

A poluição atmosférica tornou-se um problema de saúde pública, exigindo ações das autoridades públicas a nível regional, nacional e mesmo internacional. Medidas articuladas entre os diversos setores que gerenciam a vida urbana são fundamentais para buscar a melhoria da qualidade do ar e, conseqüentemente, da saúde da população nessas cidades. Auxiliando no monitoramento de complicações relacionadas à exposição à poluição atmosférica, bem como nas condições de indivíduos com alguma patologia pré-existente.

Neste sentido, os estudos experimentais e epidemiológicos podem trazer ferramentas diagnósticas e prognósticas que podem auxiliar as decisões estratégicas a serem tomadas na área da saúde e biológicas.

REFERÊNCIAS

ADCOCK, I. M., CARAMORI, G., BARNES, P. J. Chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer: new molecular insights. *Respiration*, v.81, n.4, p.265-284, 2011.

AEBI H. Catalase in vitro. *Methods Enzymol.* 1984; 105:121.

AMORIM, L. C. A. Os biomarcadores e sua aplicação na avaliação da exposição aos agentes químicos ambientais. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v.6, n.2, p. 58-170, 2003.

AUGUSTO, Ohara. *Radicais Livres: Bons, maus e naturais*. 1.ed. São Paulo: Oficina de Textos, 2006.

AVILA, M.B.; MAZZOLI-ROCHA, F.; MAGALHÃES, C.B.; SALDIVA, P.H.; CARVALHO, A.R.; FAFFE, D.S.; ZIN, W.A. Residual oil fly ash worsens pulmonary hyperreactivity in chronic allergic mice. *Respiratory Physiology and Neurobiology*, v.179, n.2-3, p.151-157, 2011.

BROOK, R.D.; RAJAGOPALAN, S.; POPE, C.A.; BROOK, J.R.; BHATNAGAR, A.; *et al.* Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: An update to the

scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, v.121, n.21, p.2331-78, 2010.

BUEGE JA, AUST, SD. Microsomal lipid peroxidation. *Methods Enzymol.* 1978; 52:302-309.

CERIELLO A, MOTZ E. Is Oxidative Stress the Pathogenic Mechanism Underlying Insulin Resistance, Diabetes, and Cardiovascular Disease? The Common Soil Hypothesis Revisited. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2004, 24:816-823.

DAMIANI, R. M.; PIVA, M.O.; PETRY, M.R.; SALDIVA, P.H.; TAVARES DUARTE DE OLIVEIRA, A.; RHODEN, C.R. Is cardiac tissue more susceptible than lung to oxidative effects induced by chronic nasotropic instillation of residual oil fly ash (ROFA)? *Toxicology Mechanisms and Methods*. v.22, n.7, p.533-539, 2012.

DELFINO, R.J.; STAIMER, N.; VAZIRI, N.D. Air pollution and circulating biomarkers of oxidative stress. *Air Quality, Atmosphere & Health*, v.4, p.37-52, 2011.

DUBOWSKY SD, SUH H, SCHWARTZ J, COULL BA, GOLD DR. Diabetes, obesity, and hypertension may enhance associations between air pollution and markers of systemic inflammation. *Environ Health Perspect.* 2006; 114:992-998.

DUCHIADE, M. P. Poluição do Ar e Doenças Respiratórias: Uma Revisão. *Cadernos de Saúde Pública*, v.8, n.3, p.311-330, 1992.

EMMERECHTS, J.; HOYLAERTS, M. F. Air pollution and haemostasis. *Hamostaseologie*, v. 32, n.1, p.5-13. 2012.

GHIO, A. J.; SILBAJORIS, R.; CARSON, J.L.; SAMET, J.M. Biologic effects of oil fly ash. *Environmental Health Perspectives*, v.110, n.1, p. 89-94, 2002.

GIFFARD RG, HAN RQ, EMERY JF, DUAN M, PITTET JF. Regulation of apoptotic and inflammatory cell signaling in cerebral ischemia - the complex roles of Heat Shock Protein 70. *Anesthesiology*. 2008; 109:339-348.

GOUVEIA, N.; FREITAS, C.U.; MARTINS, L.C.; MARCILIO, I.O. Poluição do ar e efeitos na saúde nas populações de duas grandes metrópoles brasileiras. *Cadernos de Saúde Pública*, v.22, n.12, 2003.

HECK, T.G. Hsp70 como Marcador de Intensidade de Exercício: Razão entre o Conteúdo Extracelular e Intracelular de Hsp70 como um Sinal de Alerta Imunológico. 2011. 143f. Tese (Doutorado Fisiologia). Universidade Federal Do Rio Grande Do Sul, UFRGS, Porto Alegre, 2011.

HECK, TG. Estudo do Estresse Oxidativo Cardiopulmonar e da Resposta Hemodinâmica em Ratos Expostos Agudamente ao Material Particulado durante o exercício. 2007. 127f. Tese (Mestrado em Ciências da Saúde). Universidade Federal De Ciências da Saúde, UFCSPA, Porto Alegre, 2007.

LAEMMLI U.K. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. *Nature*, v.227, p.680-685, Aug. 1970.

MARITIM, A. C., SANDERS, R. A., WATKINS, J. B. Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: a review. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, v.17, n.1, p.24-38, 2003.

MARKLUND S, MARKLUNG G. Involvement of the superoxide anion radical in the autoxidation of pyrogallol and a convenient assay for superoxide dismutase, *Eur J Biochem.* 1974, 47:469-474.

MARTIN, S.; FERNANDEZ-ALANIS, E.; DELFOSSE, V.; EVELSON, P.; YAKISICH, J.S.; SALDIVA, P.H.; TASAT, D.R. Low doses of urban air particles from Buenos Aires promote oxidative stress and apoptosis in mice lungs. *Inhalation Toxicology*, v.22, n.13, p.1064-1071, 2010.

O'NEILL M.S.; VEVES A.; ZANOBETTI A.; SARNAT J.A.; GOLD D.R.; ECONOMIDES P.A.; HORTON E.S.; SCHWARTZ J. Diabetes enhances vulnerability to particulate air pollution-associated impairment in vascular reactivity and endothelial function. *Circulation*, v. 111, n.22 p.2913–2920, May. 2005.

PEARSON J.F.; BACHIREDDY C.; SHYAMPRASAD S.; GOLDFINE A.B.; ROWNSTEIN J.S. Association Between Fine Particulate Matter and Diabetes Prevalence in the U.S. *Diabetes Care*, v.33, n.10, p.2196-2201, 2010.

RHODEN, C. R.; LAWRENCE, J.; GODLESKI, J.J.; GONZÁLEZ-FLECHA, B. N-acetylcysteine prevents lung inflammation after short-term inhalation exposure to concentrated ambient particles. *Toxicological Sciences*, v.79, n.2, p.296-303, 2004.

RIBEIRO, E.P. Efeito da Exposição à Poluição atmosférica em concentrações urbanas na função testicular de Ratos Wistar. Tese (Doutorado em Ciências Médicas). Universidade Federal De Ciências da Saúde, UFCSPA, Porto Alegre, 2010.

RISTOVSKI, Z. D.; MILJEVIC, B.; SURAWSKI, N.C.; MORAWSKA, L.; FONG, K.M.; GOH, F.; YANG, I.A. Respiratory health effects of diesel particulate matter. *Respirology*, v.17, n.2, p.201-212, 2012.

SMOCK, R.G.; BLACKBURN, M.E.; GIERASCH, L.M. Conserved, disordered C terminus of DnaK enhances cellular survival upon stress and DnaK in vitro chaperone activity. *The Journal of Biological Chemistry*, v.286, n.36, p.31821-31829, 2011.

VINEIS, P.; HUSGAFVEL-PURSIANEN, K. Air pollution and cancer: biomarker studies in human populations. *Carcinogenesis*, v.26, n.11, p.1846–1855, 2005.

WU, T.; WILLETT, W.C.; RIFAI, N.; RIMM, E.B. Plasma fluorescent oxidation products as potential markers of oxidative stress for epidemiologic studies. *American Journal of Epidemiology*, v.166, n.552, 2007.

XU, Z.; XU, X.; ZHONG, M.; HOTCHKISS, I.P.; LEWANDOWSKI, R.P.; WAGNER, J.G.; *et al.* Ambient particulate air pollution induces oxidative stress and alterations of mitochondria and gene expression in brown and white adipose tissues. *Particle and Fibre Toxicology*, v.8, n.20, p.1-14, 2011.

ZANCHI, A. C. ; SAIKI, M.; SALDIVA, P.H.; BARROS, H.M.; RHODEN, C.R. Hippocampus lipid peroxidation induced by residual oil fly ash intranasal instillation versus habituation to the open field. *Inhalation Toxicology*, v.22, n.1, p.84-88, 2010.

ZANCHI, A.C.; VENTURINI, C.D.; SAIKI, M.; SALDIVA, P.H.N.; BARROS, H.M.T.; RHODEN, C.R. Chronic Nasal Instillation of Residual-Oil Fly Ash (ROFA) Induces Brain Lipid Peroxidation and Behavioral Changes in Rats. *Inhalation Toxicology*, v.20, p.795–800, 2008.

ZHANG, F.; LI, L.; KRAFFT, T.; LV, J.; WANG, W.; PEI, D. Study on the Association between Ambient Air Pollution and Daily Cardiovascular and Respiratory

Mortality in an Urban District of Beijing. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v.8, p.2109-2123, 2011.

<http://www.cetesb.sp.gov.br/ar/Informa??es-B?sicas/21-Poluentes>. Acesso em: 01 de Novembro de 2012.

<http://www.epa.gov/>Acesso em: 01 de Novembro de 2012.

<http://www.lbl.gov/>. Acesso em: 01 de Novembro de 2012.

<http://www.mma.gov.br/cidades-sustentaveis/qualidade-do-ar>. Acesso em: 28 de Outubro de 2012.

<http://www.who.int/en/> Acesso em: 30 de Outubro de 2012.