JEFFERSON LUÍS VIEIRA

Filtro respiratório reduz efeitos cardiovasculares associados à poluição: estudo randomizado, duplo-cego, controlado e cruzado em pacientes com insuficiência cardíaca (FILTER-HF trial)

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Edimar Alcides Bocchi

São Paulo

2016

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Vieira, Jefferson Luís
Filtro respiratório reduz efeitos cardiovasculares associados à poluição : estudo randomizado, duplo-cego, controlado e cruzado em pacientes com insuficiência cardíaca (*FILTER-HF trial*) / Jefferson Luís Vieira. -- São Paulo, 2016.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Programa de Cardiologia.
Orientador: Edimar Alcides Bocchi.

Descritores: 1.Poluição do ar 2.Emissões de veículos 3.Insuficiência cardíaca 4.Endotélio 5.Exercício 6.Marcadores biológicos

USP/FM/DBD-110/16

Dedicatória

À minha mãe, ***Elisete Mª Coelho Vieira****, pelo amor incondicional; concluir este trabalho só foi possível graças aos valores e princípios que me ensinou.*

À memória de meu pai, ***Ruy Vieira Filho****, minha maior fonte de orgulho, motivação e inspiração.*

Ao meu irmão, ***Ruy Vieira Neto****, meu maior ídolo.*

*À minha linda esposa****, Delanie Bulcão de Macedo Vieira****, por acreditar em mim e nunca me deixar desistir...*

Agradecimentos

A **Deus**, por ter colocado as pessoas certas no meu caminho...

Ao meu orientador, ***Prof. Dr. Edimar Alcides Bocchi***, por ter me confiado o desafio desse projeto, pela orientação segura, pelo auxílio na elaboração dos artigos científicos e por possibilitar meu crescimento como pesquisador.

Ao ***Prof. Guilherme Veiga Guimarães***, que contribuiu excepcionalmente em todas as etapas do trabalho, desde o desenho e seleção de candidatos até a preparação dos artigos científicos.

Ao engenheiro ***Paulo Afonso de André*****,** que apesar de seus inúmeros compromissos e afazeres contribuiu na elaboração do primeiro laboratório brasileiro de exposição controlada à poluição em humanos.

Ao ***Prof. Dr. Paulo H. N. Saldiva***, por ter investido na ideia que originou nosso estudo.

A ***Maria Cecília Alves Lima***, pelo apoio, disponibilidade e dedicação irrestrita ao nosso trabalho, que nunca teria sido possível sem sua importante participação.

Ao ***Prof. Dr. Fernando Bacal*** e ao ***Dr. Sandrigo Mangini***, pelo incentivo, por todas as oportunidades oferecidas e pela amizade, fundamentais na minha formação e decisão profissional.

A meu estimado amigo ***Dr. Germano Emílio Conceição Souza***, pela sua incansável disposição em instruir, e aos demais assistentes da Unidade de Insuficiência Cardíaca, ***Dra. Silvia Moreira Ayub-Ferreira, Dr. Victor Sarli Issa, Dr. Paulo Roberto Chizzola*** e ***Dra. Fátima das Dores Cruz***, por todos os valiosos ensinamentos.

A meus amados ***tios*** e ***primos*** e em memória de meus saudosos avós ***Ziza, Estelina, Ruy*** e ***Pedro***, que mesmo alheios aos detalhes do trabalho sempre estiveram presentes na minha jornada.

A meus sogros, ***Dra. Ivna*** e ***Dr. Delano***, pelo acolhimento e confiança.

A meus colegas de pós-graduação ***Dra. Mônica Samuel Ávila, Dra. Fabiana Goulart Marcondes Braga, Dr. Odilson Silvestre, Dr. Miguel Morita e Dr. Marco Stephan Lofrano Alves***, por dividirem as angústias e incertezas desta fase de nossa formação.

À secretária ***Maria de Lourdes Ribeiro***, pelo constante apoio e torcida.

Aos ***pacientes*** e ***voluntários***, que em meio aos seus próprios compromissos, não hesitaram em participar e colaborar com a pesquisa.

Aos membros participantes da minha banca de qualificação, ***Prof. Dr. Felix José A. Ramires*** e ***Profa. Dra. Maria Janieire de N. Nunes Alves***, pelas preciosas sugestões que contribuíram para a finalização desta tese.

À Comissão de Pós-graduação e a ***Sra. Neusa Rodrigues Dini*** e ***Sra. Juliana Lattari Sobrinho***, pela atenção e orientação.

À ***Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP)***, pela concessão do auxílio à pesquisa e o apoio financeiro para a realização deste projeto.

Epígrafe

“And if you listen very hard

The tune will come to you at last...”

Jimmy Page / Robert Plant

Normatização adotada

Essa tese está de acordo com as seguintes normas em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver).*

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus.*

Sumário

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

LISTA DE SÍMBOLOS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE FIGURAS

RESUMO

ABSTRACT

1 INTRODUÇÃO 1

1.1 Características da matéria particulada 3

1.2 Mecanismos propostos para os efeitos adversos da poluição sobre o sistema cardiovascular 6

1.3 Função endotelial na insuficiência cardíaca 6

1.4 Capacidade cardiopulmonar na insuficiência cardíaca 7

1.5 Função autonômica e variabilidade da frequência cardíaca na insuficiência cardíaca 8

1.6 Exposição controlada à poluição em humanos 9

2 RACIONAL E OBJETIVOS 13

2.1 Racional 14

2.2 Objetivos 14

2.2.1 Primário 14

2.2.2 Secundários 14

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS 15

3.1 Pacientes e critérios de eleição 16

3.2 Desenho e população do estudo 17

3.3 Laboratório de exposição controlada à poluição atmosférica 20

3.3.1 Conjunto para carregar e armazenar o poluente 20

3.3.2 Conjunto para fornecimento do ar limpo 23

3.3.3 Conjunto para mistura e dosagem do ar poluído 24

3.3.4 Conjunto para exposição de humanos 28

3.4 Função endotelial 29

3.5 Sistema nervoso autônomo 31

3.6 Teste de esforço cardiopulmonar submáximo 32

3.7 Sistema redutor de exposição à poluentes ambientais 33

3.8 Análise laboratorial 33

3.9 Tamanho amostral e análise estatística 35

4 RESULTADOS 36
4.1 Características basais da população estudada 37
4.2 Protocolos de exposição 39
4.3 Função endotelial 40
4.4 Sistema nervoso autônomo 41
4.5 Teste de esforço submáximo 41
4.6 Análise laboratorial 47
5 DISCUSSÃO 51
5.1 Função endotelial 52
5.2 Esforço submáximo e função autonômica 55
6 CONCLUSÕES 58
7 IMPLICAÇÕES CLÍNICAS E LIMITAÇÕES DO ESTUDO 60
8 ANEXOS..... 62
ANEXO A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido 63
9 REFERÊNCIAS..... 68
10 APÊNDICES 79
APÊNDICE A - Artigo publicado no periódico *JACC: Heart Failure* 80
APÊNDICE B - Artigo submetido no periódico *International Journal of Cardiology* 90
APÊNDICE C - Artigo submetido no periódico *The American Journal of Cardiology* 91
APÊNDICE D - Editorial publicado no periódico JACC: Heart Failure 92
APÊNDICE E - Reportagem publicada na página do Medscape 95
APÊNDICE F - Reportagem publicada na página da FAPESP 97
APÊNDICE G - Carta ao editor (aceita para publicação na próxima edição do JACC: Heart Failure) 99
APÊNDICE H - Resposta à carta ao editor (aceita para publicação na próxima edição do JACC: Heart Failure) 104

Listas

ABREVIATURAS E SIGLAS

Aix	Índice de Aumento (Rigidez Arterial)
BNP	Peptídeo Natriurético do Tipo B
CO	Monóxido de Carbono
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
ED	Exposição à Partículas de Exaustão do Diesel
FC	Frequência Cardíaca
FEVE	Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo
Filtro	Intervenção com Filtro Respiratório
FR	Frequência Respiratória
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
IC	Insuficiência Cardíaca
IMC	Índice De Massa Corporal
InCor	Instituto do Coração
irm	Incursões Respiratórias por Minuto
MP	Material Particulado Inalável
MP2.5	Material Particulado Inalável Fino (inferior à 2.5µm)
NO_2 / NOx	Dióxido de Nitrogênio / Óxidos de Nitrogênio
NYHA	New York Heart Association
p	significância estatística
PA	Pressão Arterial
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PCR	Proteína C Reativa
PulsoO_2	Pulso de Oxigênio
RHi	Função Endotelial pelo Índice de Hiperemia Reativa
Sat.O_2	Saturação de Oxigênio
SO_2	Dióxido de Enxofre
SPSS	Software *Statistical Package for the Social Science*
TC6M	Teste da Caminhada dos 6 Minutos
TECP	Teste de Esforço Cardiopulmonar Submáximo

VD/Vt	Ventilação de Espaço Morto
VE	Ventilação Pulmonar
VE/VCO_2 *slope*	Equivalente Ventilatório de Gás Carbônico
VFC	Variabilidade da Frequência Cardíaca
VO_2	Consumo de Oxigênio
Vt	Volume Corrente

SÍMBOLOS

%	porcentagem
±	mais ou menos
< e ≤	menor e menor ou igual
> e ≥	maior e maior ou igual
=	igual
bpm	batimentos por minuto
g/dL	gramas por decilitro
kg	quilograma
m	metros
mEq/L	mEq por litro
mg/dL	miligrama por decilitro
mg/dl	miligramas por decilitro
mg/L	miligramas por litro
mL	mililitros
ml/min	mililitros por minuto
mmHg	milímetros de mercúrio
ms	milissegundos
ng/ml	nanogramas por mililitro
nm	nanômetros
nmol/L	nanomol por litro
pg/mL	picogramas por ml
ppb	partes por bilhão
ppm	partes por milhão
U/L	unidades por litro
vs	versus
µg	microgramas
µg/kg/min	microgramas por quilo por minuto
µg/L	microgramas por litro

TABELAS

Tabela 1 - Índice de Qualidade do Ar – EPA/2012 4

Tabela 2 - Monitoramento ambiental de material particulado inalável fino (MP2,5) em trechos de São Paulo 5

Tabela 3- Ensaios clínicos, randomizados e duplo-cegos, de exposição controlada de humanos à material particulado 10

Tabela 4 - Características basais dos participantes..... 38

Tabela 5 - Caracterização das condições de exposição 39

Tabela 6 - Efeitos do filtro respiratório sobre a função endotelial durante exposição à partículas de exaustão do diesel 41

Tabela 7 - Efeitos do filtro respiratório sobre a variabilidade da frequência cardíaca durante exposição à partículas de exaustão do diesel 42

Tabela 8 - Efeitos do filtro respiratório sobre o exercício durante exposição à partículas de exaustão do diesel 44

Tabela 9 - Efeitos do filtro respiratório sobre biomarcadores durante exposição à partículas de exaustão do diesel 49

FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma 19

Figura 2 - Representação esquemática do sistema de poluição 21

Figura 3 - Moto-gerador elétrico estacionário Toyama movido à diesel 22

Figura 4 - Retentor de vapores em aço inoxidável 22

Figura 5 - Balão em Tedlar para armazenagem de gases de escapamento 23

Figura 6 - Balão com tubo em T 23

Figura 7 - Conjunto de cilindro e reguladores de vazão de ar 24

Figura 8 - Monitores 25

Figura 9 - Carrinho de suporte 26

Figura 10 - Tubo de distribuição para mistura e amostragem dos gases 27

Figura 11 - Bocal adaptado com entrada do ar proveniente do sistema e saída para o meio externo 28

Figura 12 - ENDOPAT 29

Figura 13 - Registro semi-automatizado do ENDOPAT 30

Figura 14 - Teste ergoespirométrico e monitorização 32

Figura 15 - Protocolo do Filtro 34

Figura 16 - Efeitos do filtro respiratório sobre função endotelial durante exposição à partículas de exaustão do diesel 40

Figura 17 - Efeitos do filtro respiratório sobre o teste de caminhada durante exposição à partículas de exaustão do diesel 45

Figura 18 - Efeitos do filtro respiratório sobre o consumo de oxigênio médio durante exposição à partículas de exaustão do diesel 45

Figura 19 - Ventilação pulmonar, volume corrente e ventilação de espaço morto durante exposição à ar limpo, poluição e poluição filtrada 46

Figura 20 - Efeitos do filtro respiratório sobre o BNP durante exposição à partículas de exaustão do diesel..... 47

Resumo

RESUMO

Vieira JL. *Filtro respiratório reduz efeitos cardiovasculares associados à poluição: estudo randomizado, duplo-cego, controlado e cruzado em pacientes com insuficiência cardíaca (FILTER-HF trial)*. [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2016.

Introdução A poluição do ar é um fator de risco associado com descompensação e mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca (IC). **Objetivo** Avaliar o impacto de um filtro de polipropileno sobre desfechos cardiovasculares em pacientes com IC e voluntários saudáveis durante exposição controlada à poluição. **Métodos** Ensaio clínico duplo-cego, controlado e cruzado, incluindo 26 pacientes com IC e 15 voluntários saudáveis, expostos a três protocolos diferentes de inalação randomizados por ordem: Ar Limpo; Exposição à Partículas de Exaustão do Diesel (ED); e ED filtrada. Os desfechos estudados foram função endotelial por índice de hiperemia reativa (RHi) e índice de aumento (Aix), biomarcadores séricos, variáveis de teste cardiopulmonar submáximo (caminhada de seis-minutos [tc6m]; consumo de oxigênio [VO_2]; equivalente ventilatório de gás carbônico [VE/VCO_2 slope]; consumo de O_2 por batida [$PulsoO_2$]) e variabilidade da frequência cardíaca (VFC). **Resultados** No grupo IC, a ED piorou o RHi [de 2,17 (IQR: 1,8-2,5) para 1,72 (IQR: 1,5-2,2); p=0,002], reduziu o VO_2 [de 11.0±3.9 para 8.4±2.8ml/Kg/min; p<0.001], o tc6m [de 243,3±13 para 220,8±14m; p=0,030] e o $PulsoO_2$ [de 8.9±1.0 para 7.8±0.7ml/bpm; p<0.001]; e aumentou o BNP [de 47,0pg/ml (IQR: 17,3-118,0) para 66,5pg/ml (IQR: 26,5-155,5); p=0,004]. O filtro foi capaz de reduzir a concentração de poluição de 325±31 para 25±6µg/m3 (p<0,001 vs. ED). No grupo IC, o filtro foi associado com melhora no RHi [2,06 (IQR: 1,5-2,6); p=0,019 vs. ED); aumento no VO_2 (10.4±3.8ml/Kg/min; p<0.001 vs. ED) e $PulsoO_2$ (9.7±1.1ml/bpm; p<0.001 vs. ED); e redução no BNP [44,0pg/ml (IQR: 20,0-110,0); p=0,015 vs. ED]. Em ambos os grupos, a ED reduziu o Aix, sem efeito do filtro. O uso do filtro foi associado com maior ventilação e reinalação de CO_2. Outras variáveis pesquisadas como VE/VCO_2 slope e VFC não sofreram influências entre os protocolos. **Conclusão** A poluição do ar afetou adversamente o desempenho cardiovascular de pacientes com IC. Este é o primeiro ensaio clínico demonstrando que um simples filtro-respiratório pode prevenir a disfunção endotelial, a intolerância ao exercício e o aumento do BNP associados à poluição em pacientes com IC. O uso de máscaras com filtro tem o potencial de reduzir a morbidade associada à IC.

Identificador ClinicalTrials.gov: NCT01960920
Descritores: poluição do ar; emissões de veículos; insuficiência cardíaca; endotélio; exercício; marcadores biológicos.

Abstract

ABSTRACT

Vieira JL. *Respiratory filter reduces the cardiovascular effects associated with diesel exhaust exposure: a randomized, prospective, double-blind, controlled study of heart failure (FILTER-HF Trial)* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2016.

Background Air pollution is considered a risk factor for heart failure (HF) decompensation and mortality. The effects of respiratory filters on patients with HF exposed to air pollution have not been established. **Objective** To test the effects of a respiratory filter intervention (filter) during controlled pollution exposure **Methods** Double-blind, randomized to order and 3-way crossover study with 26 HF patients and 15 control volunteers. Participants were exposed in three separate sessions to: clean air, diesel exhaust exposure (DE) or filtered-DE. Endpoints were endothelial function via reactive hyperemia index (RHi), and arterial stiffness (Aix), serum biomarkers, variables from submaximal cardiopulmonary exercise test (six-minute walk test [6mwt]; oxygen uptake [VO_2]; ventilation and carbon dioxide production ratio [VE/VCO_2 slope]; oxygen uptake per heart beat [O_2Pulse]), and heart rate variability (HRV). **Results** In patients with HF, DE was associated with a worsening in RHi [from 2.17 (IQR: 1.8-2.5) to 1.72 (IQR: 1.5-2.2); p=0.002]; a decline in VO_2 [from 11.0±3.9 to 8.4±2.8ml/Kg/min; p<0.001], 6mwt [from 243.3±13.0 to 220.8±13.7m; p=0.030] and O_2Pulse [from 8.9±1.0 to 7.8±0.7ml/beat; p<0.001] and a rise in BNP [from 47.0pg/ml (IQR: 17.3-118.0) to 66.5pg/ml (IQR: 26.5-155.5); p=0.004]. Filtration reduced the particulate concentration (from 325±31 to 25±6µg/m3; p<0.001 vs. DE). In the HF group, filter was associated with an improvement in RHi [2.06 (IQR: 1.5-2.6); p=0.019 vs. DE]; an increase in VO_2 (10.4±3.8ml/Kg/min; p<0.001 vs. DE) and O_2Pulse (9.7±1.1ml/beat; p<0.001 vs. DE); and also a decrease in BNP [44.0pg/ml (IQR: 20.0-110.0); p=0.015 vs. DE]. In both groups DE decreased Aix, however filtration did not change these responses. In both groups, filtration was associated with higher pulmonary ventilation and CO_2 rebreathing. Other variables as VE/VCO_2 slope and HRV did not differ between exposure protocols. **Conclusion** Air pollution adversely affects cardiovascular performance in HF patients. To our knowledge, this is the first trial demonstrating that a simple respiratory-filter can prevent endothelial dysfunction; exercise intolerance and BNP rise in patients with HF during DE. Given these potential benefits, the widespread use of filters in HF subjects exposed to traffic-derived air pollution may have beneficial public health impacts and reduce the burden of HF.

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01960920

Descriptors: air pollution; vehicle emissions; heart failure; endothelium; exercise; biological markers.

1 Introdução

1 INTRODUÇÃO

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), mais de três milhões de mortes prematuras são atribuídas anualmente à poluição urbana[1]. Esse impacto é maior nos países que não possuem uma política adequada para o controle da concentração de poluentes. Os mecanismos que justificam a associação epidemiológica entre poluição do ar e risco cardiovascular ainda não são completamente entendidos[2,3].

A poluição atmosférica gerada pelas emissões de veículos automotores compreende uma mistura de gases, vapores, compostos orgânicos e material particulado inalável (MP)[4]. O material particulado inalável fino (MP com diâmetro aerodinâmico inferior à 2.5 µm, ou MP2,5) é considerado um dos principais responsáveis pelos eventos cardiovasculares adversos, visto que suas partículas penetram mais facilmente nas vias aéreas[5,6]. Embora coortes de longo prazo sugiram maior morbidade por tempo de exposição, o risco dos efeitos adversos da poluição parece ser linear[7], sem evidência de concentração mínima "segura" de MP[8,9]. Mesmo poucas horas de exposição podem desencadear eventos cardiovasculares como isquemia e infarto agudo do miocárdio (IAM)[10,11], descompensação de insuficiência cardíaca (IC)[12,13], arritmias[14,15] e morte súbita[16,17], acidente vascular cerebral (AVC)[18] e doença arterial periférica (DAP)[19].

Dada a prevalência mundial de exposição à poluição relacionada com o tráfego, mesmo um modesto aumento do risco relativo de morte cardiovascular por exposição à poluição é traduzido em elevação substancial do risco absoluto. Revisões recentes estimam um risco relativo de mortalidade cardiovascular de 11% para cada 10 $\mu g/m^3$ de aumento na concentração diária de MP2,5 [20,21].

A poluição do ar é um fator de risco conhecido para infarto, mas sua relação com os mecanismos de descompensação da IC não é tão clara[22]. A IC é a via final comum da maioria das doenças que acometem o coração, sendo um dos mais importantes desafios clínicos atuais na área da saúde e

a principal causa de hospitalização em pessoas com mais de 65 anos[23,24]. Apesar dos avanços no tratamento medicamentoso e nos cuidados multidisciplinares observados nas últimas décadas, a IC ainda é uma síndrome clínica associada à alta morbimortalidade[25]. Dessa forma, a identificação de fatores responsáveis pela descompensação e hospitalização na IC tem importância em políticas de saúde pública[26,27]. De fato, uma meta-análise mostrou que cada 3,9 μg/m^3 de redução na concentração diária de MP2,5 poderia evitar cerca de 8.000 internações por IC e economizar mais de 300 milhões de dólares por ano nos Estados Unidos[22].

1.1 CARACTERÍSTICAS DA MATÉRIA PARTICULADA

Os poluentes considerados danosos à saúde incluem principalmente material particulado (MP), além de óxidos de nitrogênio (NOx), dióxido sulfúrico (SO_2), Ozônio (O_3) e componentes voláteis orgânicos[28,29]. O MP é o poluente atmosférico mais consistentemente associado a efeitos adversos à saúde humana. A toxicidade do MP depende de sua composição e diâmetro aerodinâmico. Partículas de até 10 μm são derivadas principalmente da suspensão de poeira do solo, de rodovias (pó de freio e pó de pneu); escombros de construções, processos agrícolas, mineração, atuações vulcânicas e tempestades. Partículas finas, inferiores a 2,5 μm (MP2,5), são produzidas a partir da combustão de veículos motores, da queima de madeira ou carvão e de processos industriais[30]. Partículas ultrafinas, menores que 0,1 μm, também são provenientes de fontes relacionadas a combustão e possuem uma meia vida muito curta, de minutos a horas, assim como o MP2,5. Geralmente se localizam a poucos metros de suas fontes (rodovias) e se apresentam em grande número por volume de ar (muito acima do MP2,5), podendo transportar mais material tóxico aos pulmões[6,31].

De acordo com a OMS, as partículas finas e ultrafinas são as principais responsáveis pela ameaça de poluição global[1,32], por serem mais acessíveis às vias respiratória[33]. Em 2012, a Agência de Proteção Ambiental

dos EUA (*Environmental Protection Agency* – EPA) revisou os níveis de exposição à partículas finas, com o objetivo de estabelecer limites que reduzam os efeitos prejudiciais à saúde, tanto a longo quanto a curto prazo[34]. A EPA estabeleceu como limite anual de exposição ao MP2,5 a média aritmética igual ou inferior a 12 µg/m^3 em três anos consecutivos e, como limite diário, a média igual ou inferior a 35 µg/m^3, também em três anos consecutivos. Esses limites são mais liberais que os estabelecidos pela OMS, que sugere 10 µg/m^3 como limite anual e 25 µg/m^3 como limite diário. O Índice de Qualidade do Ar (AQI) (Tabela 1) é uma ferramenta elaborada pela EPA que converte concentrações de partículas finas em uma escala de qualidade com a finalidade de informar o público sobre os limites de poluição do ar.

Tabela 1 - Índice de Qualidade do Ar – EPA/2012

Indice de Qualidade do Ar	Limites Diários (µg/m3)
Bom	0.0 – 12.0
Moderado	12.1 – 35.4
Nocivo para grupos de risco*	35.5 – 55.4
Nocivo	55.5 – 150.4
Muito Nocivo	150.5 – 250.4
Perigoso	250.5 – 500

* Gestantes, crianças, imuno-deficientes, diabéticos, idosos, cardiopatas, pneumopatas.

Os padrões de qualidade do ar para MP2,5 adotados no Brasil através da resolução CONAMA 03/1990, consideram os seguintes limites: atenção (375µg/m^3), alerta (625µg/m^3) e emergência (875µg/m^3). Apesar dessas recomendações, concentrações diárias excedem facilmente a marca

de 500µg/m^3 por hora em situações de tráfico intenso. Esses valores são compatíveis aos do tabagismo passivo que pode atingir 500 a 1500µg/m^3.

Em 2011, a equipe da Globo News, juntamente com o Laboratório de Poluição Atmosférica Experimental (LPAE) da FMUSP e o Instituto Saúde e Sustentabilidade apresentaram um relatório sobre a qualidade do ar em São Paulo[35]. Nesta ocasião, um voluntário equipado com um monitor contínuo de material particulado inalável fino, percorreu trajetos junto ou próximo às vias de trânsito intenso, para avaliar a magnitude da exposição durante os deslocamentos urbanos. Os resultados do monitoramento de MP2,5 para cada um dos trechos percorridos são apresentados na Tabela 2. Observou-se substancial elevação da concentração de MP2,5 durante todo o período de exposição, muito acima de valores padrões preconizados como seguros.

Tabela 2 - Monitoramento ambiental de material particulado inalável fino (MP2,5) em trechos de São Paulo

Trecho	Concentração de MP2,5 (µg/m3)		
	Média	Máxima	Mínima
Preparação Av. Rubem Berta	133	222	98
Aeroporto	122	222	89
Metrô Tatuapé	181	752	66
Terminal Barra Funda	79	203	22
Mercado Central	56	187	31
Ibirapuera	56	405	31

1.2 MECANISMOS PROPOSTOS PARA OS EFEITOS ADVERSOS DA POLUIÇÃO SOBRE O SISTEMA CARDIOVASCULAR

Os mecanismos propostos para explicar os efeitos adversos da poluição sobre o sistema cardiovascular são inflamação pulmonar com estresse oxidativo, disautonomia e translocação de partículas[31,36]. Estudos experimentais sugerem que a inalação de MP possa desencadear a liberação de citoquinas inflamatórias e pró-trombóticas pelos pulmões, promovendo estresse oxidativo[37-39]. Essa inflamação poderia ativar o endotélio gerando alterações no tônus vascular e na função endotelial[19,40].

Ao atingir os pulmões, o MP depositado poderia reduzir o tônus vagal e/ou ativar o sistema nervoso simpático. Esse efeito é observado através da elevação da frequência cardíaca de repouso, ou declínio na variabilidade da frequência cardíaca (VFC)[41], considerada um fator de risco independente de mortalidade cardiovascular, especialmente em portadores de IC[42,43].

Finalmente, outra hipótese sugere que as partículas ultrafinas possam se translocar de forma extrapulmonar diretamente para a corrente sanguínea através de poros funcionais na barreira alvéolo-capilar, gerando inflamação vascular e agregação trombocitária[44,45].

Esses mecanismos não são excludentes entre si e nenhum deles justifica, de forma isolada, os danos causados pela inalação de poluentes. O mais provável é a existência de múltiplos mecanismos que se sobreponham ou que sejam ativados em tempos diferentes: desequilíbrio autonômico e disfunção vascular nos primeiros minutos da exposição, seguido pelo estresse oxidativo e pela inflamação em algumas horas e, por fim, o surgimento de um estado pró-inflamatório crônico.

1.3 FUNÇÃO ENDOTELIAL NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Estudos prévios com exposição controlada de humanos à poluição demonstraram piora da função endotelial e da vasoconstrição em adultos saudáveis[19,46]. A disfunção endotelial é um preditor independente de

morbimortalidade em pacientes com IC[47], no entanto, os efeitos da poluição sobre a função endotelial de pacientes com IC nunca foram estudados num ambiente controlado.

Muitas abordagens metodológicas foram desenvolvidas para quantificar a função endotelial em humanos,[48] mas apesar da ampla utilização em pesquisa sua aplicação como ferramenta clínica não foi estabelecida. As principais razões que justificam essa limitação decorrem dos riscos envolvendo os métodos invasivos, aliados à ausência de valor prognóstico adicional ou de uma metodologia padronizada para os exames não-invasivos.

Recentemente, a função endotelial pode ser avaliada por meio da tonometria arterial periférica (PAT), através de pletismografia digital que identifica mudanças pulsáteis de volume arterial de modo observador-independente[49,50]. Estudos de validação demonstraram que o comprometimento da função endotelial periférica, medida através do EndoPAT, está correlacionado com a função microvascular coronariana em pacientes com aterosclerose precoce, e são preditores de eventos cardiovasculares[50,51].

1.4 CAPACIDADE CARDIOPULMONAR NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Durante o exercício físico, a hiperventilação pode estar associada a uma menor quantidade de MP exalado resultando em maior deposição nas vias aéreas, mesmo durante exercício leve[52].

A intolerância ao exercício é uma característica comum de pacientes com IC e está associada com pior prognóstico neste grupo[53]. O treinamento físico em pacientes com IC é seguro[54], melhorando a qualidade de vida, a função endotelial, a extração periférica de oxigênio e a própria capacidade física[55]. No entanto, a maioria das formas de treinamento físico ocorre ao ar livre e a exposição à poluição atmosférica relacionada com o tráfego poderia atenuar os benefícios do exercício em pacientes com IC[56-58]. Assim, é

importante entender como a poluição do ar afeta pacientes com IC durante o teste de esforço cardiopulmonar.

1.5 FUNÇÃO AUTONÔMICA E VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

O sistema nervoso autônomo (SNA) desempenha um papel importante na regulação dos processos fisiológicos do organismo humano tanto em condições normais quanto patológicas. A sensibilidade barorreflexa está relacionada à resposta vagal, sendo um importante sistema de manutenção da estabilidade cardiovascular em curto prazo.

A VFC é uma medida simples e não-invasiva dos impulsos autonômicos, representando um marcador quantitativo do balanço autonômico ao descrever as oscilações no intervalo entre batimentos cardíacos consecutivos (intervalos R-R), assim como as oscilações entre frequências cardíacas instantâneas consecutivas. Trata-se de uma medida que pode ser utilizada para avaliar a modulação do SNA sob condições fisiológicas, tais como em situações de vigília e sono, diferentes posições do corpo, treinamento físico e também em condições patológicas[59]. A baixa VFC está associada ao predomínio da atividade simpática sobre o sistema cardiovascular e está relacionada à pior prognóstico, enquanto que o aumento da VFC relaciona-se com o predomínio da modulação parassimpática.

Em portadores de IC, mudanças nos padrões da VFC fornecem um indicador sensível e antecipado sobre a condição clínica e o prognóstico, de modo que baixa variabilidade é frequentemente um indicador de adaptação anormal e insuficiente do SNA. De acordo com uma meta-análise com mais de 18 mil indivíduos expostos de forma ocupacional à poluição, parece haver uma relação inversa entre VFC e concentração de MP[60].

1.6 EXPOSIÇÃO CONTROLADA À POLUIÇÃO EM HUMANOS

Estudos epidemiológicos e observacionais são limitados por medidas imprecisas de exposição e vieses de confusão social e ambiental. Ensaios clínicos randomizados (ECR) de exposição controlada à poluição foram desenvolvidos para investigar os achados epidemiológicos (Tabela 3).

Esses ECR podem proporcionar uma concentração precisa de MP, em ambiente seguro e que facilite a investigação de desfechos cardiovasculares[61]. Dentre as vantagens desta metodologia destacam-se: duração de exposição bem estabelecida, controle de fatores de confusão, seleção de desfechos de saúde distintos, inclusão de populações suscetíveis (idosos, coronariopatas, pneumopatas, diabéticos e portadores de síndrome metabólica), e acesso à instrumentação que seria inviável em estudos epidemiológicos. Por outro lado, uma desvantagem comum desses ensaios é o pequeno tamanho amostral em decorrência de limitações metodológicas.

Tabela 3. Ensaios clínicos e randomizados de exposição controlada de humanos à material particulado

Estudo	Participantes (tamanho amostral)	Desenho do estudo	Exposição (minutos)	Resultado
Barath et al[62]	Voluntários saudáveis (18)	Ar limpo vs. MP (250 µg/m3)	60	Disfunção vasomotora e fibrinólise
Brook et al[63]	Voluntários saudáveis (32)	Ar limpo vs. MP (76 µg/m3)	120	Aumento de PAS, PAD e FC Nenhum efeito vasomotor
Brook et al[64]	Voluntários saudáveis (25)	Ar limpo vs. MP (150 µg/m3)	120	Disfunção vasomotora
Brook et al[65]	Voluntários saudáveis (31)	Ar limpo vs. MP (150 µg/m3) vs. O3 (120 ppb) vs. MP+O3	120	Aumento da PAD; Redução na VFC; Disfunção Vasomotora; Alteração de biomarcadores inflamatórios
Brook et al[66]	Voluntários saudáveis (32)	Ar limpo vs. MP (76 µg/m3)	120	Elevação de células progenitoras endoteliais
Carlsten et al[67]	Síndrome metabólica (16)	Ar limpo vs. MP (100 e 200 µg/m3)	120	Redução no Fator de Von Willebrand
Carlsten et al[68]	Voluntários saudáveis (13)	Ar limpo vs. MP (100 e 200 µg/m3)	120	Nenhum efeito pró-trombótico
Cosselman et al[69]	Voluntários saudáveis (45)	Ar limpo vs. MP (200 µg/m3)	120	Aumento da PAS Nenhum efeito sobre PAD ou FC
Cutrufello et al[70]	Voluntários saudáveis (16)	Concentração de MP1,0 alta (345.000) vs. baixa (1.720 part/cm^3)	26	Piora na carga de trabalho e disfunção vasomotora
Devlin et al[37]	Síndrome metabólica (34)	Ar limpo vs. MP (98 µg/m3)	120	Alteração na VFC e em proteínas de fibrinólise
Giles et al[71]	Voluntários saudáveis (8)	Ar limpo vs. MP (300 µg/m3)	60	Atenuação da broncodilatação induzida pelo exercício; Aumento da FC

Tabela 3. (cont.)

Graff et al[72]	Voluntários saudáveis (14)	Ar limpo vs. MP (89 µg/m3)	120	Neutrofila no LBA; Alteração na SDNN da VFC Nenhum efeito na espirometria
Hemmingsen et al[73]	Voluntários saudáveis (18)	Ar limpo vs. MP (276 µg/m3) * com poluição sonora	180	Nenhum efeito sobre genotoxicidade, estresse oxidativo ou inflamação
Huang et al[74]	Voluntários saudáveis (23)	Ar limpo vs. MP (89,5 µg/m3) vs. NO2 (0,5 ppm) vs. MP+NO2	120	Somente a interação de MP+NO2 alterou VFC e aumentou α1-antitripsia no LBA
Krishnan et al[75]	Voluntários saudáveis (15) Síndrome metabólica (17)	Ar limpo vs. MP (200 µg/m3)	120	Hemoconcentração e trombocitose
Langrish et al[76]	Voluntários saudáveis (33)	Ar limpo vs. MP (300 µg/m3)	120	Disfunção vasomotora e resposta hipertensora
Langrish et al[77]	Voluntários saudáveis (13)	Ar limpo vs. MP (300 µg/m3)	60	Disfunção vasomotora Nenhum efeito na FC
Lucking et al[78]	Voluntários saudáveis (20)	Ar limpo vs. MP (350 µg/m3)	120 e 60	Ativação plaquetária e trombocitose
Lucking et al[79]	Voluntários saudáveis (19)	Ar limpo vs. MP (300 µg/m3) vs. filtro veicular	60	Disfunção vasomotora e formação de trombo * Filtro veicular reduziu os efeitos adversos
Lundbäck et al[80]	Voluntários saudáveis (12)	Ar limpo vs. MP (350 µg/m3)	60	Aumento no índice de aumentação (Aix)
Mills et al[44]	Voluntários saudáveis (30)	Ar limpo vs. MP (300 µg/m3)	60	Disfunção vasomotora e na fibrinólise endógena
Mills et al[81]	Voluntários saudáveis (12) Coronariopatas (12)	Ar limpo vs. MP (190 µg/m3)	120	Nenhuma efeito vasomotor ou fibrinolítico

Tabela 3. (cont.)

Mills et al[82]	Voluntários saudáveis (16)	Ar limpo vs. MP (300 µg/m3) vs. Carbono vs. filtro veicular	120	Disfunção vasomotora * Filtro veicular reduziu os efeitos adversos
Mills et al[83]	Voluntários saudáveis (32) Coronariopatas (20)	Ar limpo vs. MP (300 µg/m3)	60	Nenhum efeito na VFC
Nightingale et al[84]	Voluntários saudáveis (10)	Ar limpo vs. MP (200 µg/m3)	120	Nenhum efeito em desfechos cardiovascualres, respiratórios ou biomarcadores inflamatórios
Peretz et al[85]	Voluntários saudáveis (16)	Ar limpo vs. MP (100 e 200 µg/m3)	120	Nenhum efeito sobre VFC
Peretz et al[16]	Voluntários saudáveis (10) Síndrome metabólica (17)	Ar limpo vs. MP (100 e 200 µg/m3)	120	Disfunção vasomotora
Rundell et al[86]	Voluntários saudáveis (12)	Concentração de MP1,0 alta (252.290) vs. baixa (7.382 part/cm^3)	30	Piora na espirometria
Sivagangabalan et al[87]	Voluntários saudáveis (25)	Ar limpo vs. MP (150 µg/m3) vs. O3 (120 ppb) vs.MP (150 µg/m3)+O3 (120 ppb)	120	Maior dispersão espacial da repolarização
Tong et al[88]	Voluntários saudáveis (29)	Ômega-3 em Ar limpo vs. MP (278 µg/m3)	120	Alterações na VFC e no QTc * Ômega-3 reduziu os efeitos adversos
Tornqvist et al[89]	Voluntários saudáveis (15)	Ar limpo vs. MP (300 µg/m3)	60	Disfunção endotelial
Vora et al[90]	Diabéticos tipo 2 (17)	Ar limpo vs. Carbono (50µg/m3)	120	Alteração da FC e da VFC
Wauters et al[91]	Voluntários saudáveis (12)	Ar limpo vs. MP (300 µg/m3)	120	Disfunção vasomotora
Zareba et al[92]	Voluntários saudáveis (12)	Ar limpo vs. Carbono (10-25 µg/m3)	120	Nenhum efeito na VFC

FC: Frequência cardíaca; LBA: Lavado broncoalveolar; MP: Matéria particulada; NO2: Nitrogênio; O3: Ozônio; PAD: Pressão arterial diastólica; PAS: Pressão arterial sistólica; VFC: Variabilidade da frequência cardíaca.

2 Racional e Objetivos

2.1 RACIONAL

Reduzir a emissão dos gases poluentes dos veículos envolve limitações econômicas e políticas. Estudos abertos mostraram que uma máscara de filtro respiratório de polipropileno poderia reduzir efeitos do MP sobre a pressão arterial (PA) e a VFC de voluntários saudáveis[62] e coronariopatas[63]. No entanto, os benefícios potenciais de filtros individuais para pacientes com IC expostos à poluição atmosférica urbana durante as atividades diárias são desconhecidos.

Neste ECR de superioridade, testamos a hipótese de que um filtro respiratório pode reduzir efeitos cardiovasculares adversos associados à inalação de MP em pacientes com IC.

2.2 OBJETIVOS

2.2.1 Primário: Avaliar os efeitos do sistema de filtro respiratório de poluentes sobre o desempenho cardiovascular e respiratório de portadores de IC expostos à poluição ambiental.

2.2.2 Secundários

- Quantificar a capacidade do filtro-respiratório de polipropileno na redução da concentração de MP2,5;
- Avaliar a resposta de marcadores prognósticos de risco cardiovascular em IC durante exposição controlada à poluição ambiental sob efeito do filtro- respiratório, como:
  - ✓ Alterações da função endotelial através de método não-invasivo;
  - ✓ Resposta autonômica no repouso, obtida através da VFC;
  - ✓ Tolerância física no teste da caminhada dos seis minutos;
  - ✓ Troca de gases no teste de esforço cardiopulmonar submáximo;
  - ✓ Variações no leucograma, em biomarcadores como peptídeo natriurético tipo B (BNP), proteína C-reativa (PCR) e troponina, nas catecolaminas séricas e em testes de coagulação.

3 Casuística e Métodos

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 PACIENTES E CRITÉRIOS DE ELEIÇÃO

Entre Agosto e Setembro de 2011 foram revisados 517 prontuários de pacientes portadores de IC acompanhados no ambulatório de Insuficiência Cardíaca e Transplante do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (ATCI InCor - HCFMUSP). O estudo recebeu a aprovação da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP sob o protocolo SDC 3439/10/028 e de acordo com a Declaração de Helsinki. Um grupo controle, pareado por sexo e idade, foi recrutado a partir da mesma localidade dos pacientes com IC. O termo de consentimento livre e esclarecido foi obtido de todos os participantes. Os critérios de elegibilidade estão descritos abaixo:

Critérios de Inclusão:

- Pacientes com idade superior a 18 anos de ambos os sexos;
- Pacientes com cardiomiopatia dilatada de qualquer etiologia e disfunção sistólica (diâmetro diastólico de ventrículo esquerdo - DDVE ≥ 55 mm e fração de ejeção o ventrículo esquerdo - FEVE ≤ 40%);
- Classe funcional NYHA I, II ou III;
- Terapia ótima e quadro clínico estável há, no mínimo, três meses.

Critérios de exclusão:

- Pacientes portadores de hipertensão arterial sistêmica não controlada;
- Pacientes portadores de doença hepática crônica;
- Pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva aguda e/ou crônica;

- Pacientes portadores de doença renal crônica conhecida previamente ao quadro de descompensação (creatinina ≥ 2,5 mg/dl e uréia ≥ 100 mg/dl e/ou *clearance* de creatinina ≤ 50 ml/kg/min)
- Pacientes com estimulação cardíaca artificial (marca-passo);
- Gestantes;
- Pacientes portadores de neoplasias, doença do tecido conectivo ou caquexia de origem cardíaca;
- Pacientes portadores de pericardite constritiva;
- Pacientes portadores de hipertensão pulmonar primária;
- Pacientes com histórico de acidente vascular cerebral nos últimos seis meses;
- Pacientes com limitações osteomusculares ao exercício.

3.2 DESENHO E POPULAÇÃO DO ESTUDO

Ensaio clínico unicêntrico, duplo-cego, randomizado, controlado e cruzado em três vias, desenhado para 30 pacientes portadores de IC e 15 voluntários saudáveis, expostos a três protocolos diferentes de inalação, com intervalos de pelo menos 48 horas entre si. Todos os participantes foram expostos aos três protocolos, sendo a ordem de exposição randomizada através de uma sequência pré-determinada independente. Os protocolos consistiram de: *Ar Limpo*; *Poluição* por exposição à partículas de exaustão do diesel (ED); e *Poluição Filtrada* (filtro) (Figura 1). Todos os participantes do estudo e a equipe técnica, com exceção do investigador responsável pelo ajuste da diluição da ED, foram cegados para a alocação do protocolo em questão.

Cada sessão de exposição durou 21 minutos, com os participantes avaliados em repouso (por 15 minutos) e durante um teste de esforço cardiopulmonar submáximo (TECP) alinhado à caminhada de seis minutos. Por recomendação do comitê de ética, períodos mais longos de exposição e inclusão de pacientes em classe funcional NYHA IV foram evitados, devido

ao risco de descompensação da doença. Os participantes foram submetidos à monitorização de sinais vitais antes e depois dos exames, além da coleta laboratorial ao fim de cada protocolo.

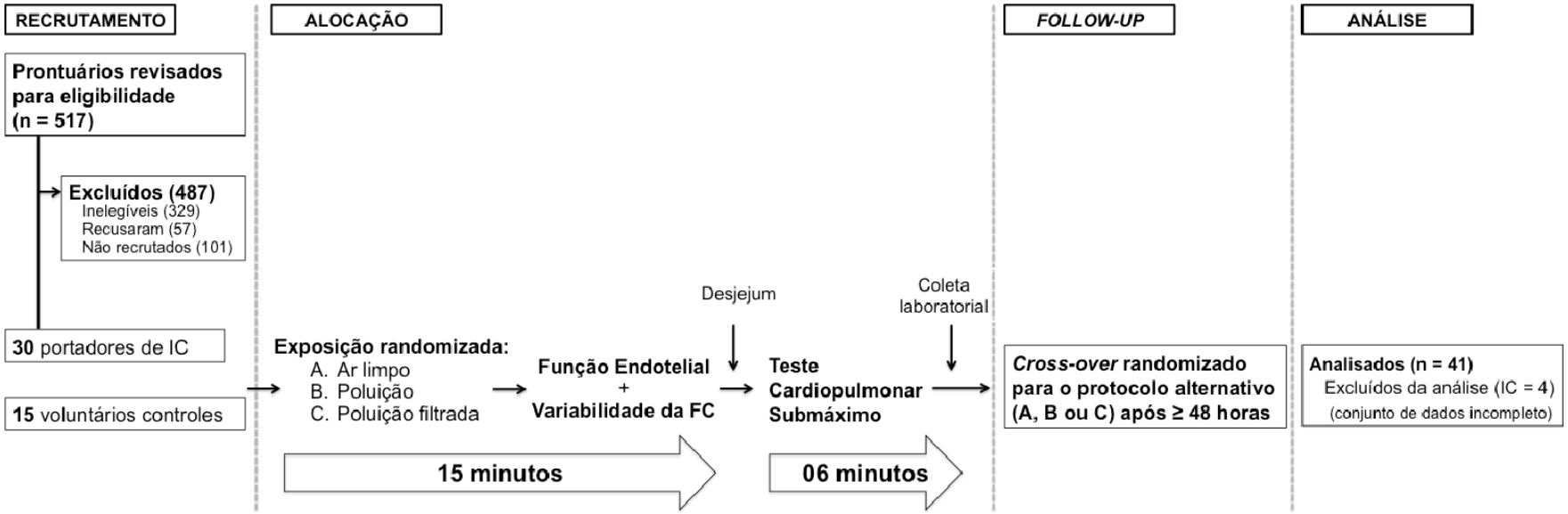


Figura 1 - Fluxograma

Ensaio clínico unicêntrico, duplo-cego, controlado e cruzado, desenhado para 30 pacientes com insuficiência cardíaca (IC) e 15 voluntários controles, expostos a três protocolos diferentes de inalação, randomizados por ordem independente e pré-determinada: A. Ar Limpo; B. Poluição; e C. Poluição Filtrada.

Todos os pacientes e voluntários incluídos no estudo foram orientados para que viessem em jejum na avaliação do repouso (função endotelial e VFC) e depois foram liberados para um lanche antes do TECP e da coleta laboratorial. Também foram orientados para que evitassem a ingesta de álcool, tabaco e bebidas ricas em cafeína. Todos os protocolos foram realizados seguindo a mesma rotina de horários para limitar a variação entre as sessões.

3.3 LABORATÓRIO DE EXPOSIÇÃO CONTROLADA À POLUIÇÃO ATMOSFÉRICA

O laboratório de exposição controlada à poluição atmosférica do InCor foi realizado em parceria com o Laboratório de Poluição Atmosférica Experimental (LPAE) da FMUSP e com a verba disponibilizada pela FAPESP. O sistema foi concebido para submeter um voluntário a uma exposição controlada de poluição atmosférica, e avaliar seus reflexos em diferentes cenários clínicos.

A representação esquemática do “laboratório de poluição” pode ser identificada na figura 2. O sistema de exposição está dividido nos seguintes subsistemas:

- Conjunto para armazenagem e carregamento do poluente
- Conjunto para fornecimento de ar limpo padrão para testes
- Conjunto de mistura de gases e ajuste de dosagem
- Conjunto para exposição humana

3.3.1 Conjunto para carregar e armazenar o poluente

O sistema é composto por um moto-gerador elétrico estacionário movido a diesel (Branco BD-2500 CFE, Toyama, São Paulo, SP, Brasil), como mostra a Figura 3.

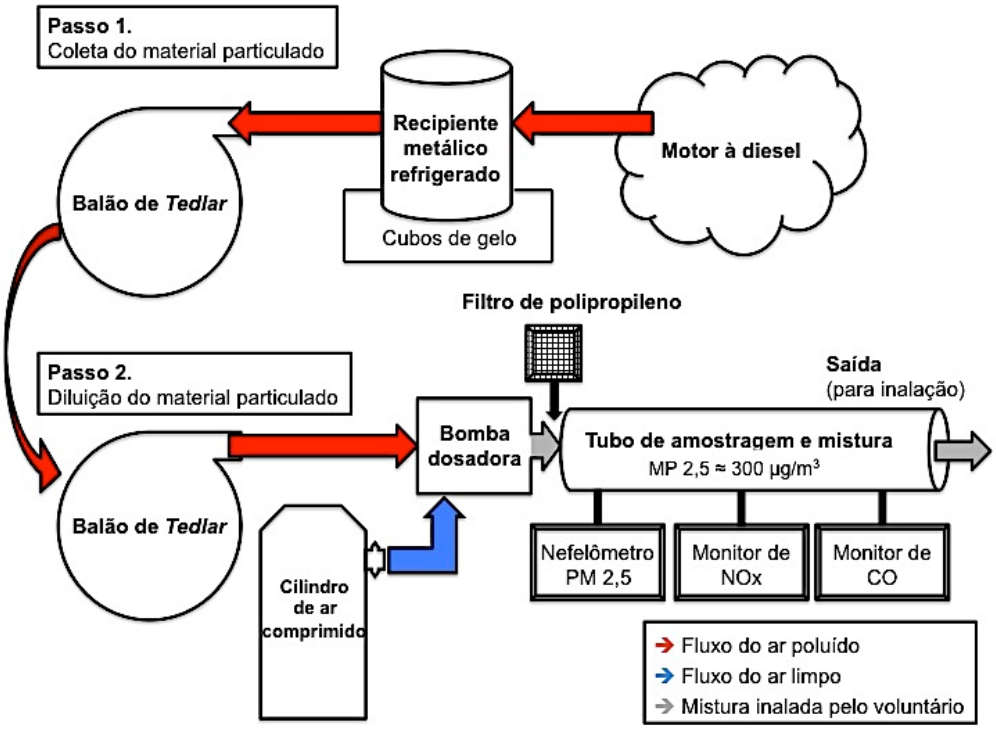


Figura 2 - Representação esquemática do sistema de poluição

A poluição é obtida a partir de um motor à diesel, condicionada através de um retentor de metal refrigerado e acomodada em um balão de *Tedlar*, sendo diluída em bomba dosadora para uma concentração aproximada de MP2.5 300µg/m^3. A mistura é monitorizada continuamente para MP2.5, NOx/NO_2 e CO durante exposição. O protocolo do filtro é obtido de maneira idêntica, mas a mistura passa através de um filtro-respiratório, inserido no tubo de amostragem somente durante a sessão correspondente.

A saída do escapamento desse gerador está conectada a um retentor de vapores, responsável por reduzir a temperatura do gás e simultaneamente reter possíveis vapores dispersos no fluído cuja presença poderia danificar os componentes subsequentes. Esse retentor é apresentado na Figura 4, composto por um recipiente metálico mantido em cuba de gelo para se manter a baixa temperatura, com dois bocais, um de entrada e outro de saída, dentro do qual está colocado um anteparo que

obriga o fluxo de gás a mudar de direção abruptamente facilitando a captura dos vapores pelas paredes internas previamente resfriadas.

Figura 3 - Moto-gerador elétrico estacionário Toyama movido à diesel

Figura 4 - Retentor de vapores em aço inoxidável

Após a eliminação de vapores e rebaixamento da temperatura, o gás é armazenado dentro de um balão próprio para teste de gases de exaustão veicular, com capacidade de armazenagem de aproximadamente 150 litros (Horiba Instruments Ltda, Jundiaí, SP, Brasil) (Figura 5).

Figura 5 - Balão em *Tedlar* para armazenagem de gases de escapamento

Como existe apenas um bocal no balão, foi feita a montagem de um "T" para a instalação de duas conexões: uma para a entrada dos gases do moto-gerador movido a diesel, e outra de menor diâmetro, para alimentar a bomba dosadora (Figura 6).

Figura 6 - Balão com tubo em T

Entrada para os gases do gerador (extremidade fechada) e saída para a bomba dosadora

3.3.2 Conjunto para fornecimento do ar limpo

O ar limpo constitui o maior volume de ar oferecido ao voluntário e serve também para a diluição com o poluente atmosférico. Esse ar é constituído por um gás sem contaminante particulado, e está contido em um cilindro de ar pressurizado. Após o registro de bloqueio do cilindro foram instaladas três válvulas de regulagem com indicador de vazão de até 15 lpm, operando em paralelo e permitindo manter vazão contínua e constante de até 45 lpm. Essa vazão é suficiente para suprir ar ao voluntário mesmo durante exercício extenuante. Após as três válvulas de regulagem de vazão, o fluxo de ar limpo segue por mangueira flexível para o sistema de mistura e dosagem (Figura 7).

Figura 7 - Conjunto de cilindro e reguladores de vazão de ar

3.3.3 Conjunto para mistura e dosagem do ar poluído

Este conjunto constitui o núcleo do sistema de exposição e é responsável por dosar o ar poluído pela exaustão do moto-gerador à diesel, no fluxo de ar limpo, dentro da concentração estabelecida pelo protocolo de testes.

Neste conjunto há uma bomba dosadora, um tubo para mistura onde aos dois fluxos de gases são homogeneizados, e os instrumentos de

monitoramento dos principais parâmetros como concentração de material particulado, de óxidos de nitrogênio, e de monóxido de carbono antes de ser encaminhado ao voluntário.

A bomba dosadora utilizada é do tipo diafragma, com controle duplo de vazão por variador de frequência e controlador de deslocamento do pistão do diafragma, permitindo uma ampla variação da vazão do ar poluído (Pulsafeeder Series E, Punta Gorda, FL, EUA). Todos os materiais internos da bomba dosadora em contato com o fluído são próprios para evitar qualquer contaminação: diafragma e anéis *O´ring* em teflon; esferas em cerâmica, mangueiras em polietileno e silicone (Figura 8A).

A concentração de monóxido de carbono é medida diretamente no ambiente dada a pequena vazão utilizada para a operação do instrumento (ToxiPro COanalyzer, Biosystems, Middletown, CT, EUA) (Figura 8B).

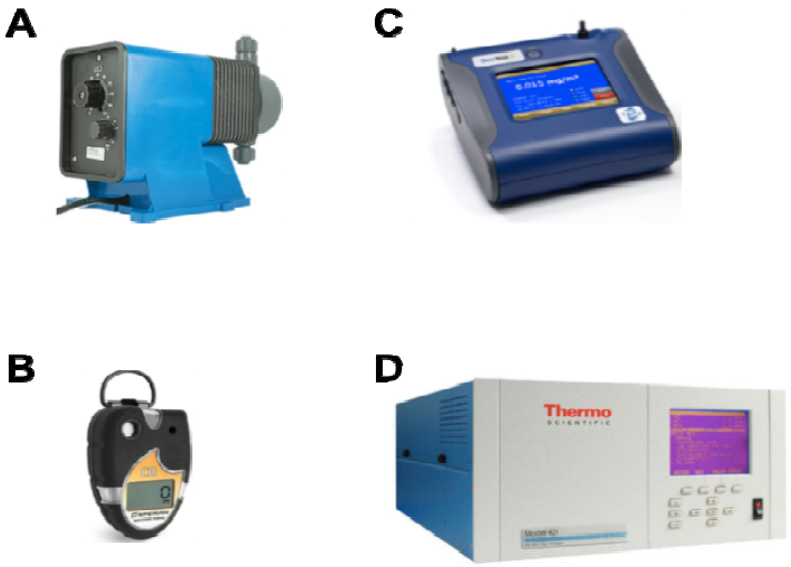


Figura 8 - Monitores

Bomba dosadora (A) e monitores de monóxido de carbono (B), matéria particulada (C) e óxidos de nitrogênio (D)

A concentração de material particulado é medida por nefelometria ou espalhamento de luz (DustTrak II Aerosol Monitor 8530, TSI, Shoreview, MN, EUA) com ajuste para registros a cada 10 segundos (Figuras 8C e 9). A entrada do instrumento é conectada ao tubo de distribuição e descarregado

no mesmo tubo, porém à jusante a tomada de amostra (Figura 10). A concentração de óxidos de nitrogênio (Monitor modelo 42i NO-NO2-NOx, Thermo Instruments, Franklin, MA, EUA) (Figuras 8D e 9) é realizada através de conexões no tubo de distribuição de forma análoga ao nefelômetro (Figura 10).

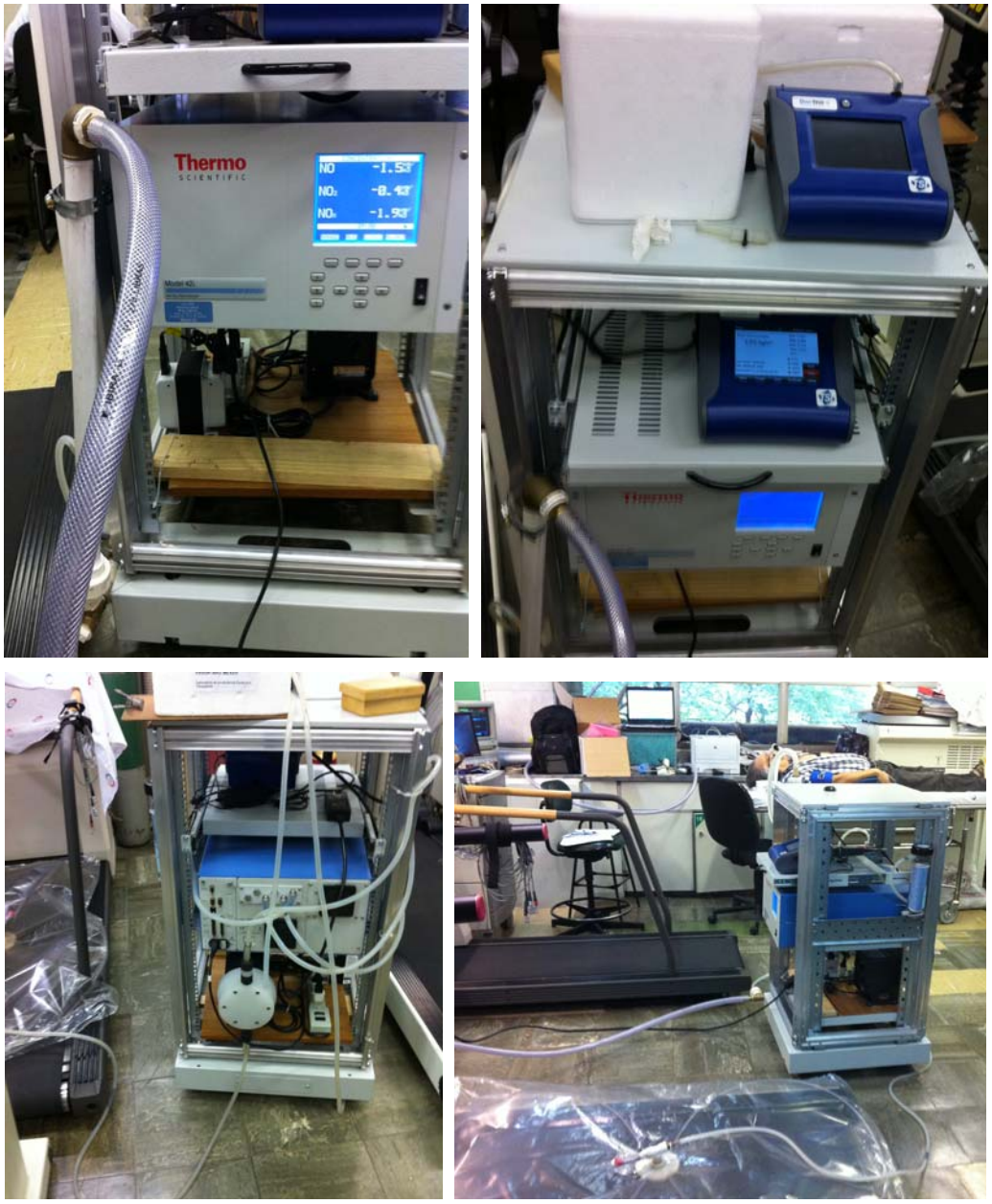


Figura 9 - Carrinho de suporte

Instrumentos de monitorização, bomba dosadora e instalação

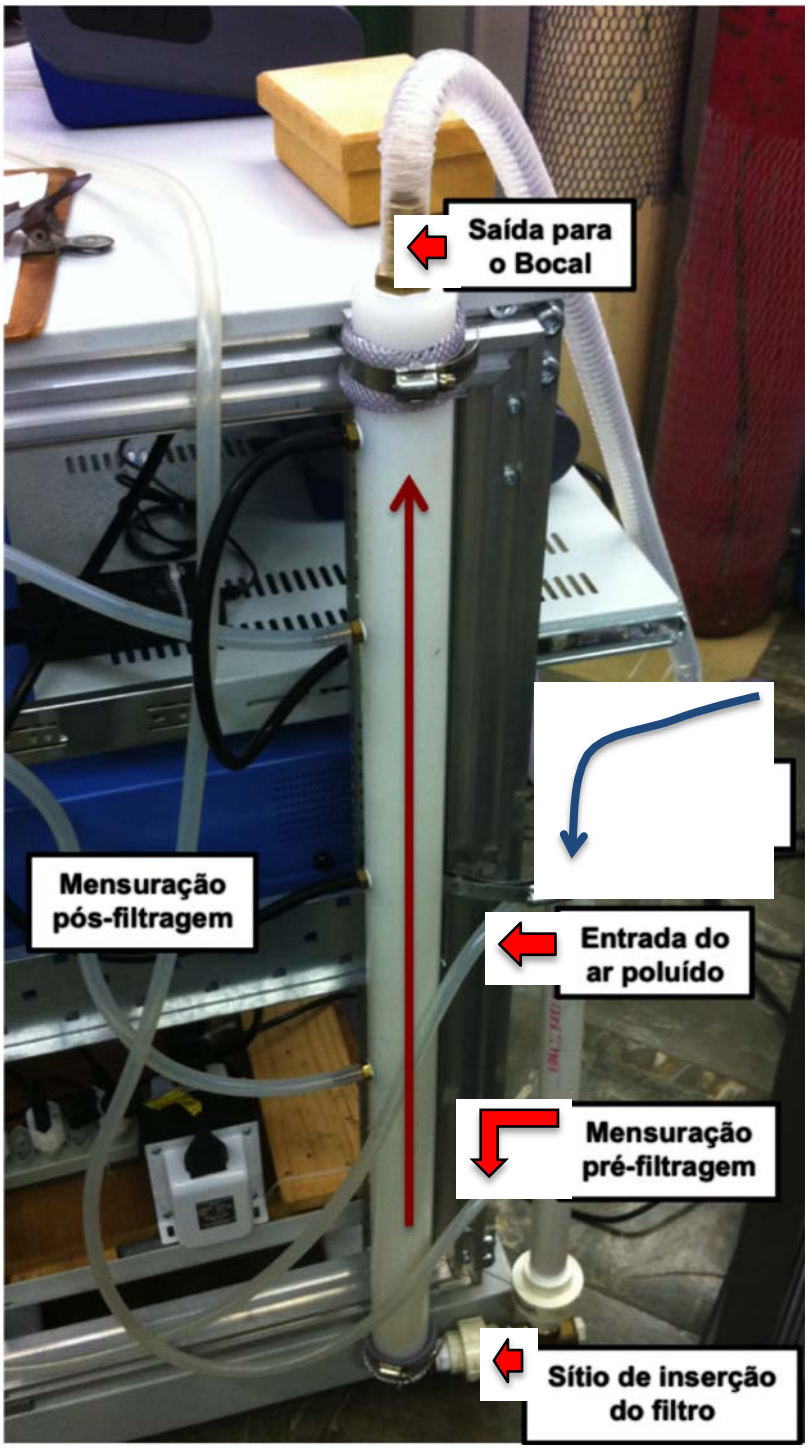


Figura 10 - Tubo de distribuição para mistura e amostragem dos gases

Entrada do fluxo de ar limpo e ar poluído pela extremidade inferior, saída da mistura pela extremidade superior, e tomadas de amostra na lateral

3.3.4 Conjunto para exposição de humanos

O ar misturado é ofertado para o voluntário através de um bocal especial, adaptado para o respirador através de uma entrada oriunda do sistema de dosagem de ar e duas saídas: uma direcionada à boca do paciente, e outra direcionada para um ponto externo à sala permitindo a exaustão do ar excedente não respirado pelo paciente e do ar exalado durante a respiração (Figura 11).

Figura 11 - Bocal adaptado com entrada do ar proveniente do sistema e saída para o meio externo

3.4 FUNÇÃO ENDOTELIAL

A função endotelial foi avaliada através do tônus arterial periférico de forma não invasiva (EndoPAT2000, Itamar Medical Ltd, Caesarea, Israel), com biossensores instalados nos dedos indicadores de ambos os membros superiores dos pacientes, em posição de decúbito dorsal (Figura 12A).

Figura 12A - ENDOPAT
Função endotelial avaliada através do tônus arterial periférico

Estes biossensores incluem pletismógrafos pneumáticos que aplicam uma pressão sub-diastólica uniforme sobre a extremidade dos dois terços distais dos dedos indicadores, que detectam hiperemia reativa gerada por dilatação mediada por fluxo (Figura 12B).

Figura 12B - ENDOPAT
Biossensores com pletismógrafos pneumáticos

Após cinco minutos de interrupção do fluxo arterial do membro superior direito com manguito do esfigmomanômetro, a coluna de sangue gerada pela desinflação do manguito ocasiona dilatação dependente do

endotélio, que é capturada através dos biossensores como uma elevação na amplitude do sinal do tônus arterial periférico. O registro da amplitude de pulso é analisado por um algoritmo computadorizado, semi-automatizado (Figura 13A), que impede o viés do operador. A razão entre as medidas pré (Figura 13B) e pós-oclusão (Figura 13D), dividida pelos mesmos valores obtidos no membro contralateral (não-ocluído), fornece o índice de hiperemia reativa (RHi). Valores de RHi inferiores a 2,0 são considerados disfunção endotelial, enquanto valores maiores são considerados normais[64].

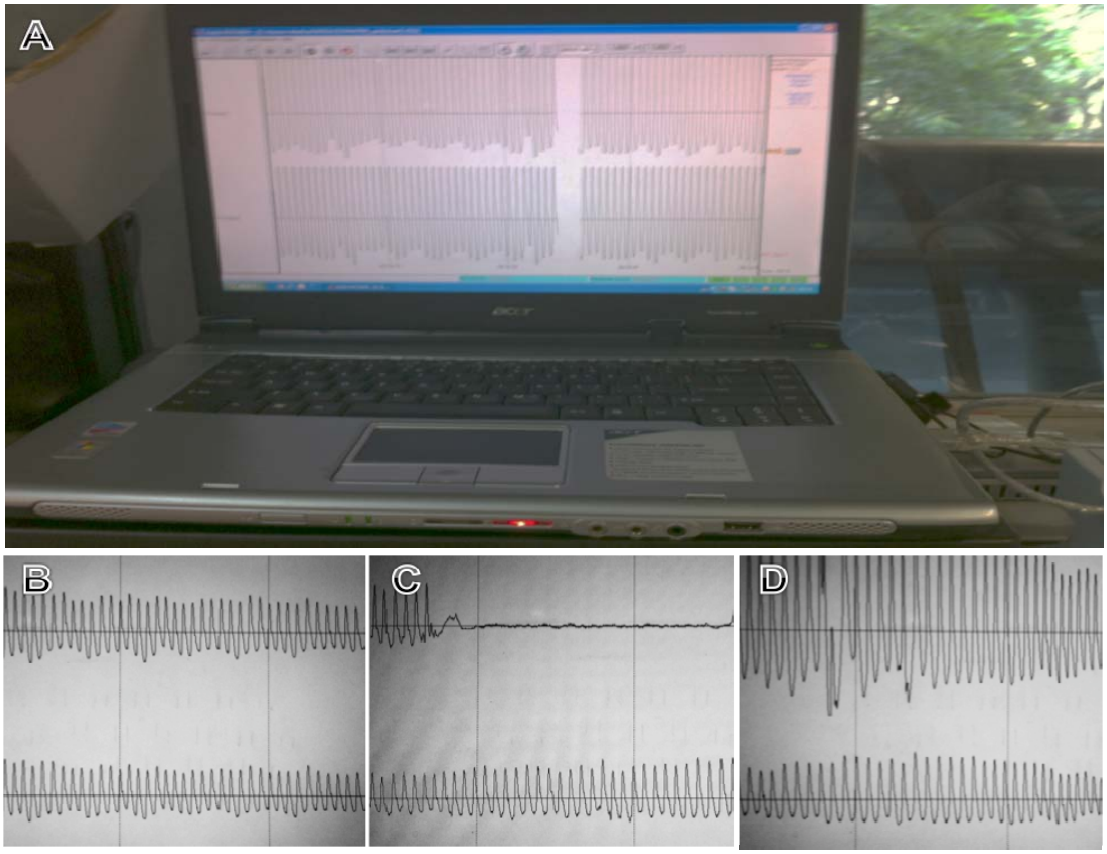


Figura 13 - Registro semi-automatizado do ENDOPAT

(A) *Software* instalado; (B) Amplitude do sinal do tônus arterial periférico nos dois membros superiores; (C) Sinal obtido durante interrupção do fluxo arterial do membro superior direito; (D) Elevação na amplitude do sinal do membro superior direito após desinflação do manguito.

O índice de aumento (Aix) é definido como a diferença entre o primeiro e o segundo picos da onda arterial. O valor do Aix é dependente da rigidez aórtica e é influenciado pela reflexão das ondas da árvore arterial periférica. O Aix é um indicador indireto de vasoconstrição periférica e rigidez arterial[64,65].

3.5 SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO

A coleta da frequência cardíaca (FC) foi realizada durante o repouso, enquanto os voluntários permanecem em posição supina por quinze minutos mantendo respiração espontânea. A FC e os intervalos R-R, batimento a batimento, foram registrados a partir de um monitor cardíaco de pulso (Polar RS800, Electro Oy, Kempele, Finland), interfaceado a um microcomputador.

A análise da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) foi realizada por meio de índices no domínio do *tempo*, como o rMSSD que corresponde à raiz quadrada da somatória do quadrado das diferenças entre os intervalos R-R no registro, divididos pelo número de intervalos R-R menos 1, e o pNN50 que representa a porcentagem dos intervalos RR adjacentes com diferença de duração maior que 50ms.

Também foi feita análise de índices no domínio da *frequência*, a partir da utilização das duas faixas de frequência que melhor representam a modulação dos componentes simpáticos e vagal no controle da FC, ou seja, faixa de baixa frequência (LF), correspondendo de 0,04 a 0,15 Hz e a faixa de alta frequência (HF), que corresponde de 0,15 a 0,4 Hz, respectivamente. A faixa LF é mediada pelo reflexo barorreceptor, com ação conjunta dos componentes vagal e simpático sobre o coração, com predominância do simpático e a faixa HF indica predominância do tônus vagal, que expressa a influência parassimpática sobre o nó sinusal relacionada com o ciclo respiratório. A relação LF/HF reflete as alterações absolutas e relativas entre os componentes simpático e parassimpático do SNA, caracterizando o balanço simpato-vagal sobre o coração[66]. Os componentes de LF e HF também foram expressos em unidades normalizadas que correspondem à

divisão da densidade espectral de potência de um dado componente (i.e., baixa frequência ou alta frequência) pela subtração do componente de muito baixa frequência do espectro total de potência, multiplicado por 100.

3.6 TESTE DE ESFORÇO CARDIOPULMONAR SUBMÁXIMO

Os pacientes foram submetidos ao TECP em esteira programável (Marquette series 2000, Marquette Electronics, Milwaukee, WI, EUA), segundo protocolo de Naughton modificado[67] e encorajados a realizar exercício progressivo (Figura 14). No teste de caminhada dos seis minutos (TC6M) os pacientes são orientados a controlar a velocidade da esteira para caminhar entre um ritmo relativamente fácil e ligeiramente cansativo, alinhado ao protocolo de Borg[68].

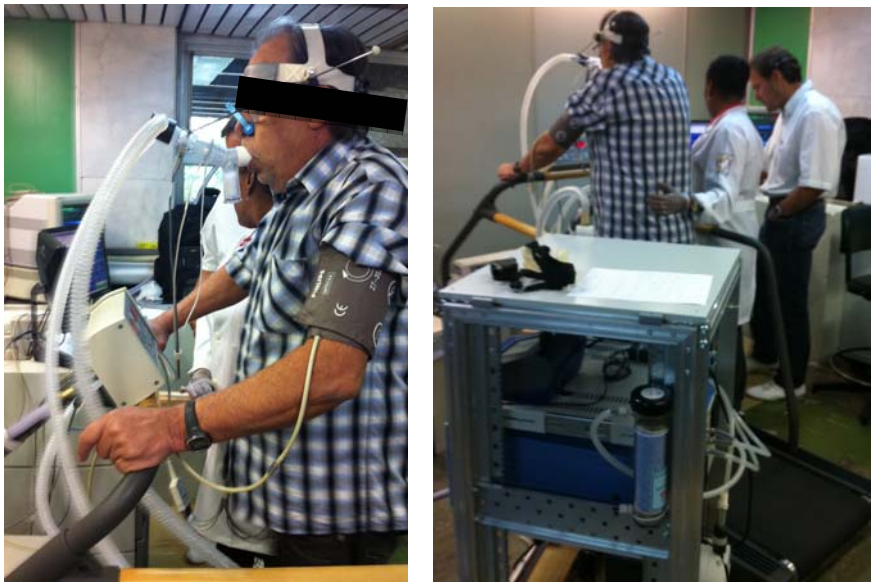


Figura 14 - Teste ergoespirométrico e monitorização

O ritmo cardíaco foi monitorizado continuamente através de 12 derivações (Marquette MAX 1, Marquette Electronics, Milwaukee, WI, EUA), a ventilação e as concentrações de oxigênio e de monóxido de carbono foram medidas, respiração a respiração (SensorMedics, modelo Vmax 229, Yorba linda, CA, EUA) e o VO_2 foi considerado como o maior valor de consumo de O_2 atingido durante o exercício.

O limiar anaeróbio foi determinado pelo menor valor de VE/VO_2 (equivalente ventilatório de oxigênio) a partir do qual ocorre elevação desta curva sem aumento correspondente do valor de VE/VCO_2 (equivalente ventilatório de dióxido de carbono). As outras variáveis de troca gasosa avaliadas foram: saturação de oxigênio [Sat.O2 %]; consumo de O_2 por batimento cardíaco [PulsoO_2 ml/beat]; ventilação pulmonar [VE l/min]; volume corrente [Vt ml]; e a ventilação de espaço morto [VD/Vt].

No projeto piloto, a tentativa de submeter os participantes a sensibilização de quimiorreceptores através de hipóxia induzida não teve sucesso devido ao desconforto respiratório, e a idéia foi abandonada.

Os critérios de interrupção do esforço foram baseados no *ACC/AHA Guidelines For Exercise Testing*[69].

3.7 SISTEMA REDUTOR DE EXPOSIÇÃO À POLUENTES AMBIENTAIS

Trata-se de filtro-respirador purificador de ar, descartável, tipo peça semi-facial em concha, sem válvula classe PFF2 (Affinity Plus PFF2/ VO AF-38, MSA, São Paulo, SP, Brasil), feito em manta filtrante de polipropileno com tratamento eletrostático para retenção de partículas, inserido no corpo do tubo de mistura e amostragem (Figura 15).

3.8 ANÁLISE LABORATORIAL

As coletas foram realizadas em veia antecubital direita, imediatamente após o término do último estágio do exercício (pico) durante o TECP, em tubo de polietileno com anticoagulante EDTA e glutationa. Todas as amostras sanguíneas foram colocadas imediatamente no gelo e enviadas ao laboratório de análise logo após o término do exame.

A análise do hemograma e da contagem de plaquetas foi realizada através de contador eletrônico, automatizado e/ou avaliação morfológica em esfregaços corados no analisador de hematologia automatizado com base no método de detecção por resistência elétrica, método de focagem

hidrodinâmica e método de citometria de fluxo utilizando laser semicondutor e método SLS – hemoglobina. O método utilizado para análise do BNP e da troponina foi a quimioluminescência direta (Siemens Healthcare Diagnostics, Tarrytown, NY, EUA), com referência de < 100 pg/mL para o BNP e < 0,04ng/mL para a troponina. A PCR ultra-sensível foi avaliada através de imunonefelometria de partículas reforçadas (Dade-Behring Diagnostics, Deerfield, IL, EUA) com referência de < 1,0mg/L.

Figura 15 - Protocolo do filtro

Máscara com filtro-respiratório: (A) face externa e (B) face interna; (C) segmento obtido a partir da mascara; (D-F) inserção do filtro na extremidade inferior do tudo de mistura e amostragem de gases

Para a dosagem de catecolaminas as amostras foram extraídas do plasma, separada por fase reversa e quantificada em cromatógrafo líquido de alta pressão com detector eletroquímico. Os valores de referência são: Norepinefrina de 40 à 268 pg/mL; Epinefrina de indetectável à 75 pg/mL; Dopamina de indetectável à 83 pg/mL.

3.9 TAMANHO AMOSTRAL E ANÁLISE ESTATÍSTICA

Baseado em ECR que utilizaram o RHi como desfecho primário[70,71], nós estimamos que 30 voluntários seriam suficientes para detectar a superioridade de 20 a 30% do filtro sobre a ED, aceitando uma taxa de desistência de até 15%, com poder de 80% e erro de 5% (http://www.sealedenvelope.com). Outros 15 indivíduos saudáveis foram incluídos para fins de comparação do comportamento das variáveis em participantes não-portadores de IC.

A distribuição de normalidade foi avaliada através do teste de Kolmogorov–Smirnov. A comparação intergrupos foi realizada com o teste U de Mann-Whitney. Os dados paramétricos são apresentados com média ± desvio padrão e a análise intragrupos foi realizada através do teste de variância de medidas repetidas (rANOVA). A taxa de erro para comparações múltiplas foi corrigida pelo teste de Bonferroni. Os dados não-paramétricos são apresentados como medianas e intervalo interquartil, e o teste de Friedman foi usado para detectar diferenças entre as múltiplas comparações.

As análises estatísticas foram realizadas com auxílio dos pacotes estatísticos SPSS (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0, Armonk, NY, EUA) e StatCalc 8.0 (AcaStat Software, Poinciana, FL, EUA).

4 Resultados

4 RESULTADOS

Foram revisados os prontuários de 517 pacientes em acompanhamento no Ambulatório de Insuficiência Cardíaca do InCor, dos quais 487 foram excluídos: 329 por não atenderem aos critérios de elegibilidade, 57 por recusa em participar do projeto e 101 por outras razões (dificuldade de locomoção, remodelamento reverso, entre outras). Conforme previsto no desenho do estudo, 30 pacientes portadores de IC consecutivos foram recrutados, com quatro desistências ocorrendo após a primeira sessão. Quinze indivíduos sem diagnóstico de IC, pareados por sexo e idade, foram convidados para participar como controles.

4.1 CARACTERÍSTICAS BASAIS DA POPULAÇÃO ESTUDADA

As características gerais da população estudada (grupo IC e grupo controle) encontram-se listadas e comparadas na tabela 4. O grupo IC foi composto em sua maioria por homens brancos, de meia-idade, com etiologia não-isquêmica e fração de ejeção média de 30,3% sob terapia farmacológica otimizada: todos usavam betabloqueadores (77% na dose alvo), associados à algum antagonista do sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Nenhuma diferença significativa de idade, sexo ou índice de massa corporal foi encontrada entre os dois grupos estudados. No entanto, pacientes com IC apresentavam níveis mais baixos de pressões sistólica e diastólica, além de serem significativamente mais dislipidêmicos.

Quanto às variáveis laboratoriais, não houve diferença na função renal basal dos grupos, nem na taxa de hemoglobina. Por outro lado, o grupo IC apresentou níveis basais maiores de troponina, PCR e BNP quando comparados ao grupo controle (p=0,009; p=0,016 e p=0,001, respectivamente).

O desfecho RHi foi avaliado em todos os participantes. Cada indivíduo serviu como seu próprio controle.

Tabela 4 - Características gerais dos controles e pacientes com IC

Características Basais	Pacientes (n=26)	Controle (n = 15)	*p* *
Masculino, n (%)	16 (62)	8 (53)	0,572
Idade, ano	51 ± 9	45 ± 10	0,056
Raça branca, n (%)	19 (73)	14 (93)	0,120
IMC, Kg/m²	28,1 ± 4,3	26,6 ± 4,0	0,277
Tabagismo, n (%)	17 (65,4)	7 (46,7)	0,241
Hipertensão, n (%)	15 (57,7)	5 (33,3)	0,132
Dislipidemia, n (%)	14 (53,8)	2 (13,3)	0,010
Diabetes, n (%)	6 (23,1)	1 (6,7)	0,179
Etiologia da IC, n (%)			
Não-isquêmica	14 (53)		
Isquêmica	9 (35)		
Chagásica	3 (12)		
NYHA, n (%)			
I-II	22 (85)		
III	4 (15)		
FEVE (%)	30,3 ± 6,0		
PAS, mm Hg	111,6 ± 22,9	127,1 ± 13,3	0,021
PAD, mm Hg	58,4 ± 16,0	69,5 ± 11,4	0,023
Hemoglobina, g/dl	13,8 ± 1,5	14,4 ± 1,4	0,214
Creatinina, mg/dl	1,25 ± 0,3	1,08 ± 0,1	0,142
Medicações, n (%)			
Betabloqueadores	26 (100)	2 (13,3)	< 0,001
Dose alvo	20 (76,9)		< 0,001
iECA / BRA	26 (100)	1 (6,7)	< 0,001
Furosemida	23 (88,5)		< 0,001
Espironolactona	12 (46,1)		0,018
HDLZ + Nitrato	5 (19,2)		0,072
Estatina	10 (38,5)	2 (13,3)	0,088

Valores descritos como média ± desvio padrão ou percentual.
BRA – bloqueador do receptor da angiotensina; iECA – inibidores da enzima conversora da angiotensina; FEVE – Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo; HDLZ – Hidralazina; IC – Insuficiência Cardíaca; IMC – Índice de Massa Corporal; NYHA – *New York Heart Association;* PAD – Pressão Arterial Diastólica; PAS – Pressão Arterial Sistólica. *p calculado com o teste t de Student

4.2 PROTOCOLOS DE EXPOSIÇÃO

Os protocolos de ED e filtro foram bem tolerados por todos os indivíduos nas fases de repouso e esforço. Todos os pacientes foram submetidos a avaliação da função endotelial e VFC no repouso; quatro indivíduos não foram submetidos ao TECP por excederem o limite de peso tolerado pela esteira; dois indivíduos do grupo IC e dois voluntários saudáveis negaram-se a repetir o TECP após o primeiro exame, alegando fadiga; esses oito indivíduos que não foram submetidos ao TECP também não foram submetidos a coleta de sangue para análise, pois não foram expostos ao mesmo tempo de poluição em comparação ao restante da amostra.

A concentração do MP2,5 do protocolo de poluição atingiu em média 325±31 μg/m^3 e foi reduzida significativamente com o filtro para 25±6 μg/m^3 ($p<0.001$). As concentrações dos co-poluentes gasosos estudados não diferiram de forma significativa entre os protocolos de filtro e poluição (Tabela 5). Este achado era previsto, considerando que o filtro foi desenhado para retenção de partículas.

Tabela 5 - Caracterização das condições de exposição

Poluente	Poluição	Poluição Filtrada	*p*
MP 2,5 (μg/m^3)	325 ± 31	25 ± 6	< 0,001
NOx (ppb)	4,0 [1,1-1,5]	1,4 [0,0-12,8]	0,178
CO (ppm)	15,0 [10,0-33,0]	10,0 [3,0-21,0]	0,132

Valores descritos como média ± desvio padrão ou mediana [intervalo de confiança].
CO – monóxido de carbono; MP 2,5 – material particulado inalável fino de 2,5 μg; NOx – óxidos de nitrogênio. *p calculado com o teste t de Student.

4.3 FUNÇÃO ENDOTELIAL

As medidas de função endotelial, compostas pelo RHi e pelo Aix, estão dispostas na Tabela 6. No grupo IC, o RHi reduziu em 21% durante exposição à ED (p=0,002 para ar limpo contra ED) e aumentou em 20% com o filtro (p=0,019 para ED vs. filtro; Figura 16). Nos controles, não houve associação significativa entre ED e RHi. Indivíduos com RHi anormalmente elevados foram mantidos na analise, mas descritos como *outliers*. Em uma análise complementar de subgrupos, o tabagismo não interferiu na interação entre ED e RHi.

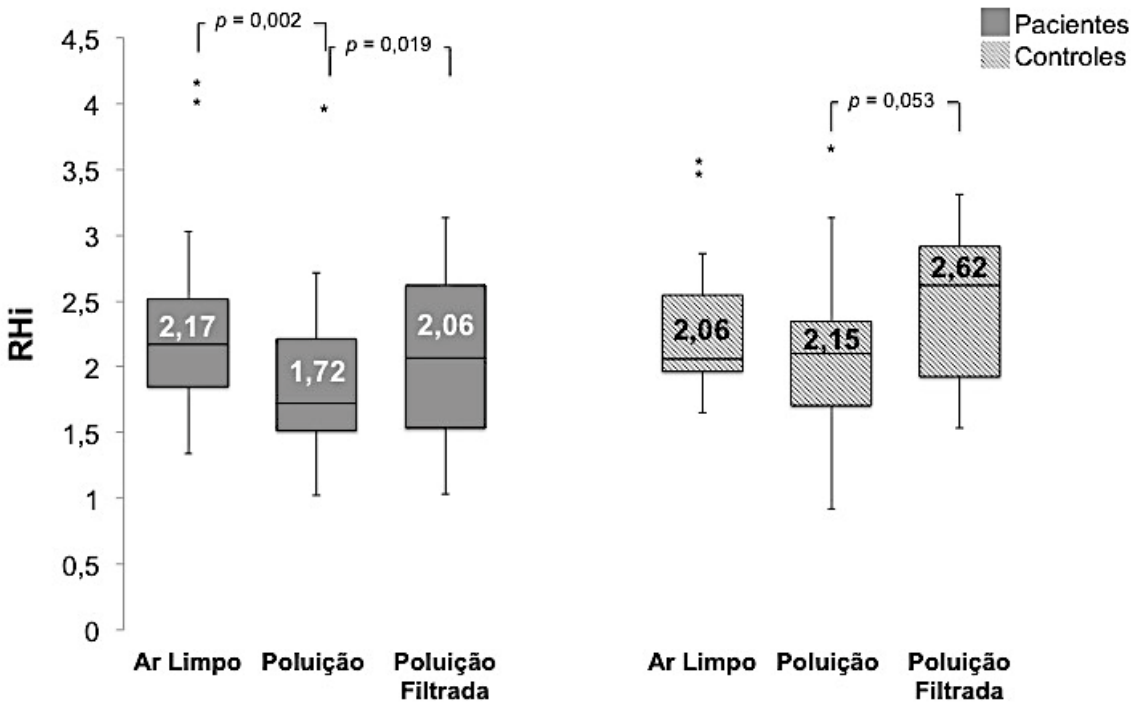


Figura 16 - Efeitos do filtro respiratório sobre função endotelial durante exposição à partículas de exaustão do diesel

Comparado com o ar limpo, o protocolo de poluição também reduziu a rigidez arterial (Aix) no grupo IC (p=0,007 para ar limpo vs. ED) e no grupo controle (p=0,069 para ar limpo vs. ED). No entanto, não houve diferença entre poluição filtrada e não-filtrada.

Tabela 6 - Efeitos do filtro respiratório sobre função endotelial durante exposição à partículas de exaustão do diesel

Função Endotelial	Ar Limpo	*p* *	Poluição (~300 µg/m^3)	*p* †	Poluição Filtrada	*p* ‡
RHi						
IC	2,17 [1,8 a 2,5]	0,002	1,72 [1,5 a 2,2]	0,019	2,06 [1,5 a 2,6]	0,397
Controle	2,06 [2,0 a 2,5]	0,191	2,15 [1,7 a 2,3]	0,053	2,62 [1,9 a 2,9]	0,514
Aix (%)						
IC	14 [5 a 28]	0,007	10 [-2 a 20]	0,971	8 [-2 a 19]	0,015
Controle	18 [2 a 34]	0,069	11 [-3 a 33]	0,649	5 [0 a 26]	0,059

Aix – Índice de aumento; RHi – índice de hiperemia reativa.
Valores descritos como mediana [intervalo de confiança].
* p para ar limpo vs. poluição.
† p para poluição vs. poluição filtrada.
‡ p para ar limpo vs. poluição filtrada.

4.4 SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO

Na análise da VFC, a inalação de poluentes por 15 minutos não afetou os índices no domínio de *tempo* (rMSSD e pNN50) e nem de *frequência* (LF e HF) em nenhum dos grupos (Tabela 7). Em uma análise complementar de subgrupos, o uso de betabloqueadores no grupo controle não interferiu na interação entre ED e VFC. A amostra foi insuficiente para sub-analisar o reagrupamento por etiologia no grupo IC.

4.5 TESTE DE ESFORÇO SUBMÁXIMO

Os efeitos da poluição e do filtro sobre a tolerância ao exercício físico e as variáveis de troca gasosa, em ambos os grupos, encontram-se na Tabela 8. Comparado ao protocolo de ar limpo, a ED foi associada a uma piora na distância caminhada durante o TC6M (Figura 17), no VO_2 (Figura 18) e no PulsoO_2. O filtro foi associado a melhora do VO_2 (Figura 18) e PulsoO_2, sem benefícios sobre o TC6M.

Tabela 7 - Efeitos do filtro respiratório sobre a variabilidade da frequência cardíaca durante exposição à partículas de exaustão do diesel

Variável de VFC	Ar Limpo	p *	Poluição (~300 µg/m3)	p †	Poluição Filtrada	p ‡
RMSSD (ms)						
IC	47.4 ± 5.8	1.000	43.2 ± 6.1	1.000	46.0 ± 6.0	1.000
Controles	30.0 ± 4.1	1.000	28.5 ± 3.2	1.000	28.6 ± 3.9	1.000
PNN50 (ms)						
IC	7.5 [1.9 to 15.2]	0.179	3.3 [0.2 to 15.5]	0.244	3.55 [1.1 to 17.7]	0.861
Controles	2.5 [0.3 to 3.8]	0.695	1.6 [0.4 to 5.4]	0.625	2.2 [0.7 to 4.4]	0.814
SDNN (ms)						
IC	58.5 ± 7.6	0.201	44.7 ± 5.4	1.000	46.8 ± 4.6	0.192
Controles	55.0 ± 5.7	0.717	47.0 ± 4.2	1.000	46.4 ± 3.5	0.567
LF (ms^2)						
IC	1044 ± 247	1.000	898 ± 209	1.000	878 ± 175	1.000
Controles	624 ± 207	1.000	502 ± 118	1.000	542 ± 125	1.000
HF (ms^2)						
IC	861 ± 236	1.000	810 ± 203	1.000	750 ± 203	1.000
Controles	368 ± 98	1.000	364 ± 86	1.000	383 ± 100	1.000
Razão LF/HF						
IC	177 ± 22	1.000	202 ± 40	0.817	163 ± 29	1.000
Controles	224 ± 62	1.000	193 ± 41	1.000	216 ± 73	1.000

IC – Insuficiência Cardíaca; VFC – Variabilidade da frequência cardíaca.
Valores descritos como média ± desvio padrão ou mediana [intervalo de confiança].
* p para ar limpo vs. poluição.
† p para poluição vs. poluição filtrada.
‡ p para ar limpo vs. poluição filtrada.
§ As diferenças entre os grupos IC e controle são significativas (p<0,05).

Tabela 8. Efeitos do filtro respiratório sobre o exercício durante exposição à partículas de exaustão do diesel

Esforço submáximo	Ar Limpo	*p* *	Poluição (~300 µg/m3)	*p* †	Poluição Filtrada	*p* ‡
TC6M (metros) §						
IC	243,3 ± 13,0	0,030	220,8 ± 13,7	0,245	209,2 ± 15,1	0,025
Controles	292,3 ± 18,8	0,032	252,7 ± 19,8	0,608	261,5 ± 21,9	0,077
FC (bpm) §						
IC						
Repouso	71,0 [64,5-84,0]	0,614	74,5 [66,0-84,3]	0,672	73,0 [68,0-76,0]	0,699
Esforço	96,5 [84,3-104,5]	0,988	89,0 [82,0-100,0]	0,492	89,0 [79,0-101,0]	0,559
Controles						
Repouso	86,0 [79,0-87,0]	0,503	89,0 [81,0-92,0]	0,119	78,5 [76,5-82,5]	0,272
Esforço	111,0 [95,0-114,0]	0,753	108,0 [100,0-117,0]	0,689	108,0 [99,8-113,3]	0,724
FR (rpm)						
IC						
Repouso	18,4 ± 0,9	0,621	17,6 ± 0,9	1,000	18,1 ± 0,8	1,000
Esforço	26,9 ± 1,4	1,000	26,9 ± 1,3	1,000	27,3 ± 1,2	1,000
Controles						
Repouso	17,4 ± 0,8	0,910	16,3 ± 1,1	0,762	17,4 ± 1,0	1,000
Esforço	25,1 ± 1,3	0,489	23,8 ± 1,2	1,000	24,7 ± 1,2	1,000
Sat.O_2 média (%)						
IC	93,3 ± 1,0	1,000	92,1 ± 1,2	1,000	90,9 ± 1,7	1,000
Controles	92,9 ± 1,3		94,7 ± 1,6		94,1 ± 2,3	

VE/VCO_2 *slope* §						
IC	35,0 [30,0-41,0]	0,794	36,0 [29,0-45,0]	0,113	38,5 [32,5-46,0]	0,246
Controles	29,0 [28,8-31,5]	0,153	33,0 [30,0-41,0]	0,440	30,5 [28,3-33,0]	0,766
VO_2 (ml/Kg/min)						
IC	11,0 ± 3,9	< 0,001	8,4 ± 2,8	< 0,001	10,4 ± 3,8	0,827
Controles	13,6 ± 5,5		9,5 ± 3,6		15,2 ± 6,6	
$PulsoO_2$ (ml/beat)						
IC	8,9 ± 1,0	<0,001	7,8 ± 0,7	<0,001	9,7 ± 1,1	0,019
Controles	9,3 ± 1,0		6,9 ± 0,7		10,2 ± 1,1	
Ventilação (L/min)						
IC	25,2 ± 2,6	0,268	26,4 ± 2,5	<0,001	28,9 ± 2,8	<0,001
Controles	25,0 ± 2,6		22,7 ± 2,5		28,0 ± 2,8	
Volume Corrente (ml)						
IC	1,115 ± 84	1,000	1,115 ± 84	<0,001	1,232 ± 95	<0,001
Controles	1,205 ± 89		1,189 ± 89		1,314 ± 101	
VD/Vt						
IC	0,218 ± 0,01	0,001	0,184 ± 0,01	<0,001	0,159 ± 0,01	<0,001
Controles	0,170 ± 0,02		0,176 ± 0,02		0,143 ± 0,01	

FC – Frequência Cardíaca; FR – Frequência Respiratória; IC – Insuficiência Cardíaca; $PulsoO_2$ – Consumo de oxigênio por batimento cardíaco; $Sat.O_2$ – saturação de oxigênio; TC6M – Teste da caminhada dos 6 minutos; Vd/Vt – Ventilação de espaço morto; VE/VCO_2 slope - Equivalente Ventilatório de Gás Carbônico; VO_2 – consumo de oxigênio. Valores descritos como média ± desvio padrão ou mediana [intervalo de confiança].

* p para ar limpo vs. poluição.

† p para poluição vs. poluição filtrada.

‡ p para ar limpo vs. poluição filtrada.

§ As diferenças entre os grupos IC e controle são significativas (p<0,05).

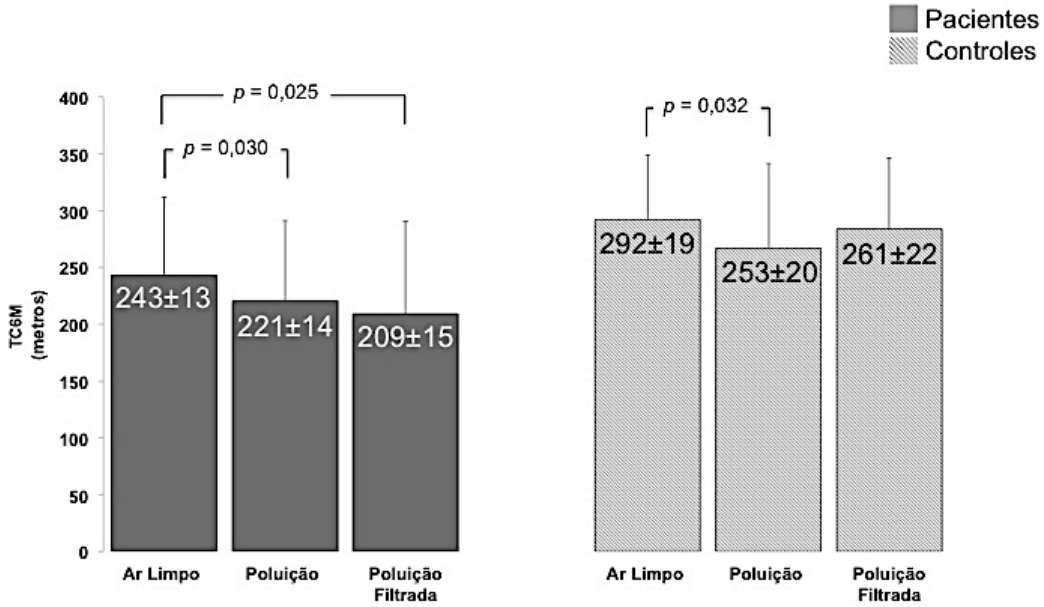


Figura 17 - Efeitos do filtro respiratório sobre o teste de caminhada durante exposição à partículas de exaustão do diesel

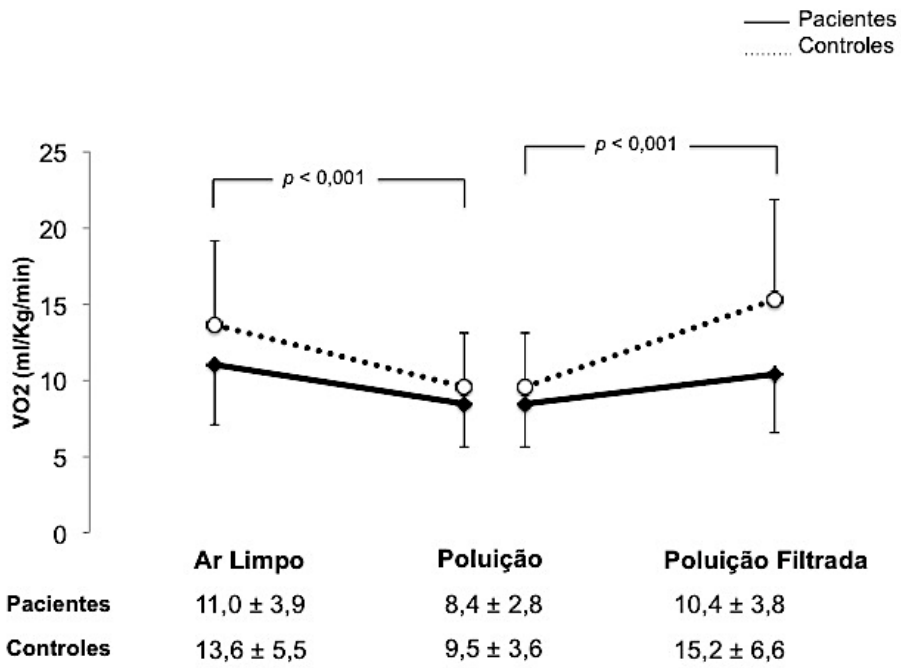


Figura 18 - Efeitos do filtro respiratório sobre o consumo de oxigênio médio durante exposição à partículas de exaustão do diesel

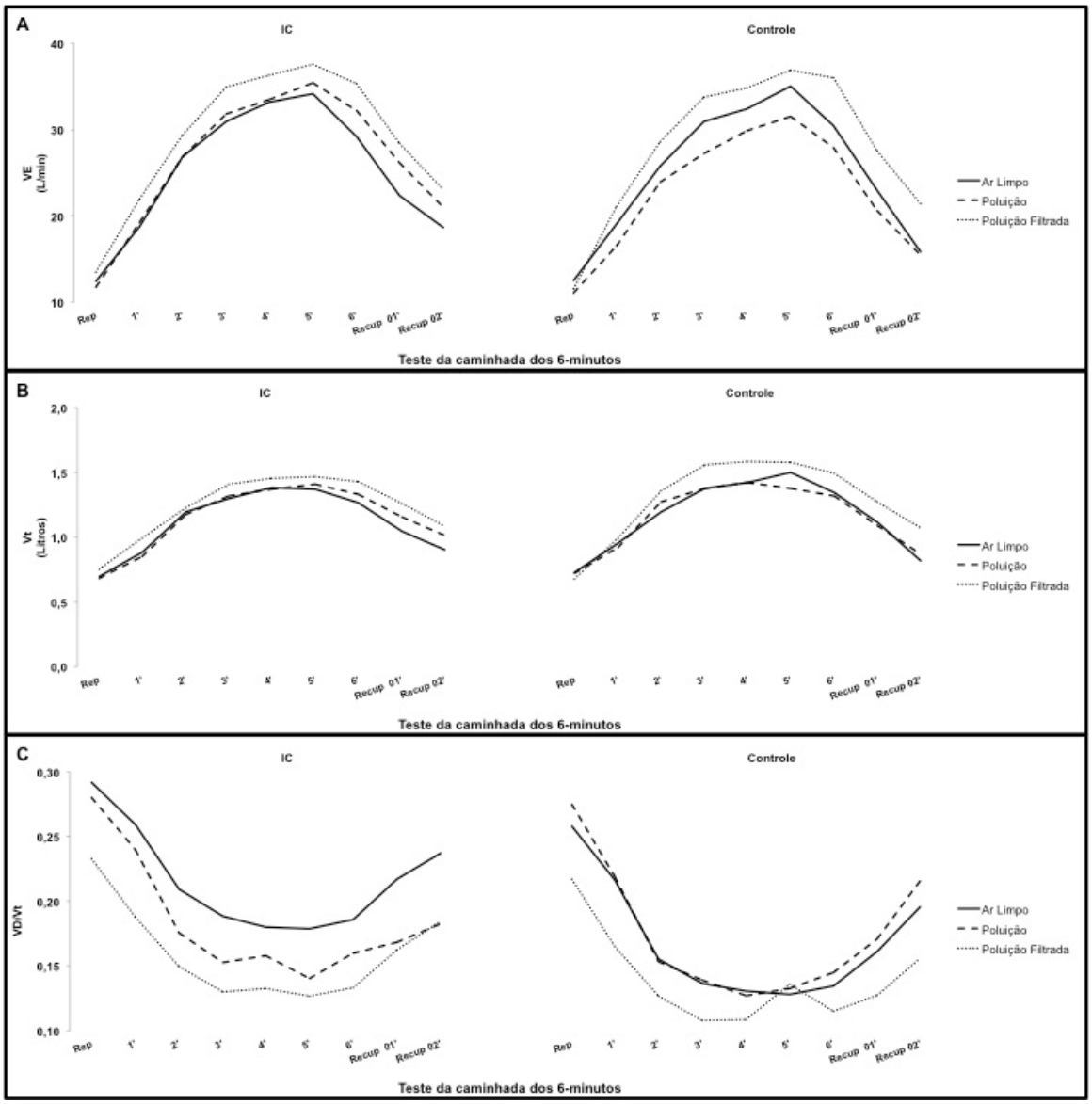


Figura 19 - Ventilação pulmonar, volume corrente e ventilação de espaço morto durante exposição à ar limpo, poluição e poluição filtrada

Em ambos os grupos, observamos um aumento da ventilação pulmonar e do volume corrente durante o uso do filtro, com menor ventilação de espaço morto (Figura 19). Esse achado foi acompanhado por maiores taxas de reinalação de CO_2 (p=0,037 e p=0,033 para fração de CO_2 inspirada e expirada, respectivamente).

Os valores de VE/VCO_2 *slope* foram maiores no grupo IC quando comparados aos controles (p=0,018). No entanto, não encontramos

diferenças no VE/VCO_2 *slope* entre os três protocolos, assim como também não encontramos diferenças entre saturação de oxigênio, FC, PA e frequência respiratória.

4.6 ANÁLISE LABORATORIAL

Conforme exposto na tabela 9, houve uma elevação média de 41,5% no nível sérico de BNP no grupo IC imediatamente após os 21 minutos de ED, com redução de 33,8% associada ao filtro (Figura 20).

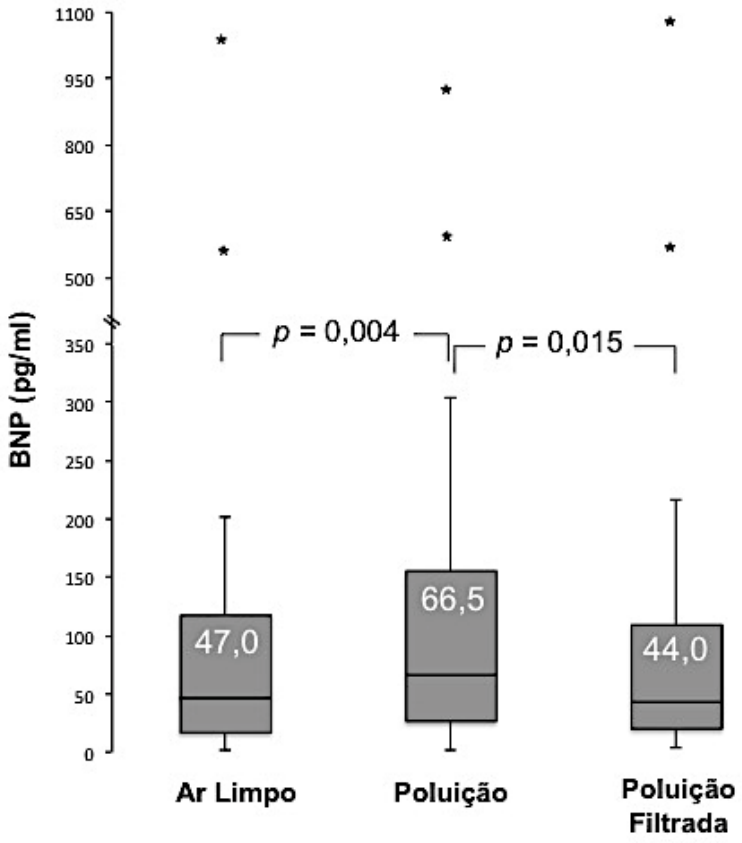


Figura 20 - Efeitos do filtro respiratório sobre o BNP durante exposição à partículas de exaustão do diesel

Não ocorreram alterações no hemograma, coagulograma, troponina e norepinefrina entre os protocolos. Em uma análise complementar, observamos no subgrupo IC sem estatina uma elevação da PCR de 1,27 [0,69 – 6,04] mg/L para 4,19 [1,13 – 12,0] mg/L durante o protocolo ED

(p=0,071). Esse achado não foi reproduzido no subgrupo IC com estatina. Outras terapias farmacológicas não interferiram na interação entre ED e marcadores inflamatórios.

Tabela 9. Efeitos do filtro respiratório sobre biomarcadores durante exposição à partículas de exaustão do diesel

Exame Laboratorial	Ar Limpo	*p* *	Poluição (~300 µg/m3)	*p* †	Poluição Filtrada	*p* ‡
Hemoglobina (g/dl)						
IC	13,9 ± 0,4	1,000	13,8 ± 0,4	1,000	13,7 ± 0,4	0,439
Controles	14,3 ± 0,4	1,000	14,2 ± 0,4	0,965	13,1 ± 1,3	0,972
Leucócitos (x 10^9 cel/L)						
IC	7,8 ± 0,5	1,000	7,8 ± 0,5	0,154	6,9 ± 0,3	0,105
Controles	6,2 ± 0,4	1,000	6,1 ± 0,4	1,000	6,2 ± 0,3	1,000
Neutrófilos (x 10^9 cel /L) *						
IC	5,1 ± 0,4	1,000	5,3 ± 0,5	0,196	4,6 ± 0,3	0,437
Controles	3,9 ± 0,3	1,000	3,8 ± 0,2	1,000	3,8 ± 0,2	1,000
Linfócitos (x 10^9 cel /L)						
IC	1,8 ± 0,1	1,000	1,8 ± 0,1	1,000	1,7 ± 0,1	0,480
Controles	1,7 ± 0,1	1,000	1,9 ± 0,1	1,000	1,8 ± 0,1	1,000
Monócitos (x 10^9 cel /L)						
IC	0,4 ± 0,03	1,000	0,4 ± 0,05	0,191	0,3 ± 0,02	0,071
Controles	0,3 ± 0,03	0,557	0,3 ± 0,04	1,000	0,3 ± 0,04	1,000
Plaquetas (x 10^9 cel /L)						
IC	228,1 ± 17,2	0,835	246,7 ± 10,6	1,000	240,5 ± 14,1	1,000
Controles	240,8 ± 9,5	1,000	243,1 ± 12,0	1,000	239,5 ± 9,1	1,000
Troponina I (ng/ml) §						
IC	0,011 [0 - 0,023]	0,463	0,009 [0 - 0,027]	0,163	0,001 [0 - 0,020]	0,116
Controles	0	1,000	0	1,000	0	1,000
PCR (mg/L) §						
IC	1,55 [0,8 - 3,3]	0,639	1,95 [0,9 - 4,0]	0,380	1,99 [1,0 - 4,0]	0,889

Controles	0,76 [0,4 - 1,0]	0,285	1,10 [0,5 - 1,5]	0,953	0,68 [0,5 - 1,5]	0,362
BNP (pg/ml) §						
IC	47,0 [17,3 - 118,0]	0,004	66,5 [26,5 - 155,5]	0,015	44,0 [20,0 - 110,0]	0,357
Controles	10,5 [9,3 - 12,8]	0,553	11,5 [6,3 - 15,0]	0,623	9,5 [6,3 - 10,0]	0,866
Norepinefrine (pg/ml)						
IC	720 ± 89	1,000	647 ± 131	1,000	703 ± 128	1,000
Controles	274 ± 47	0,050	611 ± 47	0,117	403 ± 45	0,285
TP (segundos)						
IC	17,2 ± 1,7	1,000	16,9 ± 1,7	0,976	17,3 ± 1,6	1,000
Controles	14,7 ± 0,5	1,000	14,4 ± 0,4	1,000	14,8 ± 0,4	1,000
INR						
IC	1,0 [1,0 - 1,2]	0,496	1,0 [1,0 - 1,0]	0,111	1,1 [1,0 - 1,2]	0,450
Controles	1,0 [0,9 - 1,1]	0,888	1,0 [1,0 - 1,1]	0,180	1,0 [1,0 - 1,1]	0,564
TTPa (segundos)						
IC	28 ± 2,1	1,000	27 ± 2,5	0,425	30 ± 1,3	1,000
Controles	29 ± 1,0	1,000	29 ± 0,7	1,000	30 ± 1,1	1,000

BNP – Peptídeo Natriurético tipo-B; INR – Índice Internacional Normalizado; PCR – Proteína Reativa tipo-C; TP – Tempo de Protrombina; TTPa – Tempo de Tromboplastina Parcial ativada.
Valores descritos como média ± desvio padrão ou mediana [intervalo de confiança].
* p para ar limpo vs. poluição.
† p para poluição vs. poluição filtrada.
‡ p para ar limpo vs. poluição filtrada.
§ As diferenças entre os grupos IC e controle são significativas ($p<0,05$).

5 Discussão

5 DISCUSSÃO

Existe uma associação temporal consistente entre exposição à poluentes atmosféricos e hospitalizações e mortalidade por IC[22,72]. Até onde sabemos, este é o primeiro ECR com exposição controlada ao MP2,5 demostrando os efeitos adversos da poluição atmosférica sobre desfechos cardiovasculares em pacientes com IC. Nossos achados foram significativos mesmo com um tempo de exposição consideravelmente menor que o de outros ECR com desenho similar em voluntários saudáveis (Tabela 3), sugerindo que mesmo um curto período de exposição seja prejudicial para portadores de IC. Também acreditamos que este seja o primeiro estudo a demostrar os benefícios de uma simples intervenção com filtro-respiratório sobre a disfunção endotelial, o aumento do BNP e o agravo de VO_2 e $PulsoO_2$ associados à poluição nesse grupo de pacientes.

5.1 FUNÇÃO ENDOTELIAL

Nossa amostra de portadores de IC sob terapia otimizada e RHi normal é compatível com um estudo prévio que evidenciou reversão da disfunção endotelial em metade dos pacientes com IC isquêmica bem tratados[73]. Nossos achados sugerem que a exposição ao MP2,5 seja a principal causa de disfunção endotelial associada à poluição do ar. Esses resultados são consistentes com modelos experimentais em ratos com IC[74] e relatos semelhantes em voluntários saudáveis[75,76] e diabéticos[40]. Dois mecanismos são propostos para justificar a disfunção endotelial associada à poluição atmosférica: o primeiro sugere uma resposta pulmonar de fase aguda com liberação de mediadores inflamatórios na circulação, estabelecendo uma relação de causalidade entre a inalação das partículas e a doença cardiovascular[36]; o segundo propõe que partículas inaladas poderiam se translocar para a circulação, causando potenciais efeitos diretos[31].

Estudos observacionais e experimentais anteriores exploraram a hipótese do "*spill-over*" por inflamação pulmonar. Essa evidência não é inteiramente consistente, mas sugere uma resposta inflamatória sistêmica leve após exposição ao MP[6,37-39,70]. Nossos resultados, por outro lado, estão de acordo com outros estudos que não observaram inflamação sistêmica[46,77,78], envolvimento simpático[19], ou efeitos sobre o coagulograma[79] após exposição breve à poluição. Estas contradições podem ser explicadas por diferenças metodológicas, como a concentração do MP2,5 e as configurações do sistema, ou então pelo uso de terapia anti-inflamatória, como no caso da estatina que pode ter evitado a elevação do PCR na sub-análise do grupo IC. Coletivamente, nossas descobertas sugerem que a disfunção endotelial associada a breve exposição à poluição atmosférica não esteja relacionada a uma resposta inflamatória sistêmica aguda.

Os mecanismos que explicam os efeitos diretos da exposição ao MP sobre o sistema cardiovascular ainda são inconclusivos. É controverso que as partículas finas possam se translocar de sítios de deposição nos pulmões para a circulação sistêmica e também há dúvidas sobre a quantidade suficiente de MP que precisaria ser translocado para causar efeitos sistêmicos[44,80,81]. Enquanto alguns modelos experimentais com partículas artificiais inaladas por animais não identificaram MP em órgãos distantes[44], outros demonstraram quantidades muito variadas de translocação sistêmica[45]. Em um modelo com ratos, a depuração de partículas ultrafinas radiomarcadas ocorreu principalmente pelas vias aéreas e trato gastrointestinal, sendo que apenas uma pequena fração (<1%) foi translocada para órgãos secundários[45]. Contudo, modelos experimentais com partículas artificiais radiomarcadas têm sido criticados, pois há um potencial viés na distribuição da radioatividade livre, não ligada às nanopartículas[82].

A literatura existente sobre translocação extrapulmonar de partículas inaláveis em humanos é escassa, tendo sido demonstrada em um estudo com MP radiomarcado[83], mas não em outros ensaios com desenho

semelhante[44,84]. No presente estudo, não investigamos se os achados foram causados pelo contato direto entre partículas e endotélio, ou por uma resposta desencadeada a partir de pequenas quantidades de MP translocado. É plausível que a justaposição de alvéolos e capilares facilite a hipótese da translocação, seja pela própria partícula (assumindo que mesmo quantidades pequenas ativem a resposta sistêmica), ou através do tecido pulmonar após a ingestão do MP2,5 por macrófagos alveolares[80,85].

A redução do Aix durante exposição ao MP, observada em ambos os grupos, é inconsistente com relatos prévios do aumento da rigidez arterial durante exposição controlada à poluição em voluntários saudáveis[86]. Diferenças na concentração dos co-poluentes podem explicar essa contradição, uma vez que outros ECR de exposição controlada ao MP usaram consideravelmente menos CO quando comparados ao nosso protocolo[10,19,46]. É possível que os níveis de CO pouco elevados possam estar envolvidos na modulação da elasticidade vascular. De fato, o CO tem sido aceito como uma molécula citoprotetora e homeostática quando em doses moderadas, com efeito de vasodilatação mediada pela restauração da homeostase celular durante distúrbios vasculares[87,88]. Os efeitos neutros do filtro sobre a redução do Aix reforçam a suspeita de que outros co-poluentes não retidos pelo filtro-respiratório (NOx, óxidos de enxofre, partículas de carbono e compostos orgânicos), possam esclarecer a queda no Aix. Nossos resultados sugerem que a rigidez arterial não depende exclusivamente da função endotelial, mas também do balanço de vasodilatadores endógenos e de outros mediadores não investigados.

Outro achado que pode explicar a redução da rigidez arterial, ao menos em pacientes com IC, é o aumento no BNP que é um preditor independente de função endotelial e vasodilatação[89,90]. Acreditamos que o BNP possa servir tanto como um biomarcador de disfunção endotelial quanto como um mediador da vasodilatação em resposta ao estresse vascular. Embora os valores de BNP encontrados em nossa amostra de pacientes com IC compensada sejam baixos, não temos conhecimento de outros estudos prospectivos sobre o impacto no BNP após exposição

controlada à poluição. Nossos resultados estão em contraste com a análise retrospectiva de um ensaio clínico[91] que não observou associações entre as flutuações de curto prazo na poluição atmosférica e os níveis séricos de BNP em pacientes com IC. Entretanto, estudos epidemiológicos reforçam a associação positiva entre o aumento de curto prazo das partículas ambientais e a descompensação da IC, este último sendo uma condição clínica relacionada ao aumento do BNP[12,92,93].

5.2 ESFORÇO SUBMÁXIMO E FUNÇÃO AUTONÔMICA

Existe pouca informação disponível a respeito dos efeitos adversos da poluição sobre a aptidão física. Nossos achados são compatíveis com outros ensaios clínicos que observaram comprometimento do TECP durante exposição controlada à poluição em voluntários saudáveis e atletas[94-96]. A associação negativa entre exposição ao MP e piora do VO_2 durante esforço submáximo está de acordo com modelos experimentais em camundongos[97] e relatos similares em crianças[98], adultos jovens saudáveis[99] e mulheres maratonistas[100]. Embora o VO_2 possa ser influenciado por fatores não-cardíacos[101], como idade, sexo, condicionamento físico e obesidade, nós acreditamos ter excluído o viés de confusão intra-individual uma vez que os participantes serviram como seus próprios controles.

A variável $PulsoO_2$ é uma estimativa indireta do volume sistólico do ventrículo esquerdo (VE) durante o exercício[101]. Acreditamos ter observado pela primeira vez uma melhora no VO_2 e no $PulsoO_2$ em pacientes com IC durante um protocolo de filtragem da poluição. Esses achados, somados as alterações do BNP, nos fazem crer que o MP2,5 possa desencadear uma disfunção ventricular transitória através de mecanismos que podem atuar isoladamente ou em conjunto, como disfunção endotelial, resistência vascular pulmonar[102], e aumento da pós-carga ventricular e da toxicidade do miocárdio[103].

Apesar de ter reduzido significativamente a concentração de MP2,5, o filtro não evitou a piora do TC6M durante exposição à poluição, o que pode

sugerir o envolvimento de outros co-poluentes não filtrados. Diferente de nossos achados, um estudo aberto não demostrou diferenças na distância caminhada em uma rota pré-definida no centro de Pequim por coronariopatas com ou sem uma máscara facial[63].

Em nosso estudo, o VE/VCO_2 *slope* foi significativamente maior no grupo IC quando comparado ao grupo controle, confirmando o pior desempenho cardíaco nos pacientes com IC[53]. O VE/VCO_2 *slope* é um índice de eficiência ventilatória que reflete espaço morto pulmonar, fluxo sanguíneo pulmonar, e ativação de ergorreceptores musculares. Nossos resultados sugerem que o VE/VCO_2 *slope* pode não ser influenciado pela poluição do ar.

O exercício foi associado com aumento da FC em ambos os grupos, mas não houve diferença entre os protocolos de exposição. Embora os resultados neutros sobre a VFC de repouso possam ser explicados pelo emprego de terapia betabloqueadora otimizada no grupo IC, devemos observar que a VFC do grupo controle também não foi afetada. Esses achados são consistentes com relatos anteriores que também não identificaram efeitos da exposição controlada ao MP sobre a função autonômica de indivíduos saudáveis ou coronariopatas[104,105]. Tomadas em conjunto, essas evidências sugerem que a terapia bloqueadora adrenérgica não influencie na ausência de efeito de poluição do ar sobre a função autonômica.

Os efeitos da intervenção com filtro-respiratório sobre a troca de gases e a ventilação pulmonar de pacientes com IC expostos à poluição nunca foram estudados. Nós observamos um aumento significativo da ventilação pulmonar e do volume corrente durante o protocolo de filtragem, indicando que para uma mesma concentração de MP a quantidade inalada que poderia afetar o sistema cardiovascular seria maior. Também encontramos um aumento significativo da reinalação de CO_2, provavelmente relacionado ao maior esforço inspiratório com menor tempo expiratório. Finalmente, nós avaliamos indiretamente a relação ventilação-perfusão

(V/Q) através das curvas VD/Vt durante os protocolos[101]. As curvas VD/Vt caíram como esperado durante o esforço, sem aumento desproporcional na frequência respiratória para superar o aumento da ventilação do espaço morto, sugerindo uma V/Q adequada.

6 Conclusões

6 CONCLUSÕES

- O filtro-respiratório para retenção de partículas inaláveis finas atenuou efeitos cardiovasculares adversos associados à poluição atmosférica;
- O filtro-respiratório reduziu a concentração de MP2,5 de 325 para 25µg/m^3;
- Em portadores de IC, a exposição controlada ao material particulado fino afetou negativamente as seguintes variáveis:
    - ✓ Função endotelial;
    - ✓ Nível sérico do peptídeo natriurético tipo-B;
    - ✓ Capacidade física e trocas ventilatórias no TECP;
  - A redução da distância caminhada no TC6M durante exposição controlada à poluição não foi influenciada pela presença do filtro;
  - O filtro-respiratório aumentou a ventilação pulmonar e o volume corrente de ar, assim como a reinalação de CO_2;
  - A exposição controlada ao material particulado fino não afetou as seguintes variáveis:
    - ✓ Função autonômica;
    - ✓ Outros biomarcadores séricos: hemograma, PCR, troponina, provas de coágulo e/ou catecolaminas.

7 Implicações clínicas e limitações do estudo

7 IMPLICAÇÕES CLÍNICAS E LIMITAÇÕES DO ESTUDO

O filtro-respiratório é uma intervenção simples com potencial para reduzir episódios de descompensação da IC associados à poluição do ar. Baseado em nossos achados e considerando a poluição atmosférica como um importante fator de risco para re-hospitalizações por IC, nós propusemos uma intervenção simples que pode ter impacto em saúde pública e na morbidade da doença.

Entretanto, nosso estudo tem algumas limitações. O tamanho da amostra, por exemplo, pode ter reduzido o poder de detecção de efeitos sobre desfechos secundários. O RHi foi escolhido como desfecho primário por tratar-se de um método não-invasivo, semi-automatizado, independente do observador e com menor variabilidade dos resultados.

Não existem relatos sobre a tolerabilidade do uso de máscaras com filtros por longos períodos em pacientes com IC. O filtro-respiratório pode causar resistência respiratória, hipercapnia, hipoxemia e calor, além de restringir a comunicação. Em nosso modelo de curto prazo, todos os participantes foram cegados e não houve relatos de odor perceptível ou desconforto respiratório durante o protocolo de filtragem.

Ensaios de exposição controlada de humanos ao material particulado avaliam somente os efeitos agudos da poluição e limitam a extrapolação dos achados para a exposição crônica. No entanto, acreditamos ter reproduzido adequadamente situações da “vida real”, como em horário de tráfego intenso.

É possível que a temperatura externa tenha influenciado algumas variáveis pesquisadas ao longo dos dois anos de coleta. Entretanto, o laboratório de estudo era climatizado e todos os participantes aguardaram um período de *wash-out* de 30 minutos antes de iniciarem os protocolos.

Finalmente, o uso de vários desfechos complementares em três condições diferentes de ar inalado, embora enriqueça os achados, requer comparações múltiplas e aumenta a possibilidade de erros de tipo I e II.

8 Anexos

8 ANEXOS

ANEXO A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA

1. NOME: .:.....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : ..... SEXO : M □ F □
DATA NASCIMENTO: ...../...../.....
ENDEREÇO ..... Nº ..... APTO:.....
BAIRRO: ..... CIDADE:.....
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....) .....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA:
Efeito de Sistema Redutor de Exposição a Poluentes Sobre a Sensibilização de Quimiorreflexo, Barorreflexo e Função Endotelial em Pacientes com Insuficiência Cardíaca Crônica: Ensaio Clínico Cruzado, Randomizado e Duplo-Cego.

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Edimar Alcides Bocchi

CARGO/FUNÇÃO: Médico Assistente da Faculdade De Medicina da USP e Médico Assistente da USP com área de atuação em Insuficiência Cardíaca e supervisão de estudos clínicos / INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 36.179

UNIDADE DO HCFMUSP: Unidade de Insuficiência Cardíaca e Transplante Cardíaco.

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO □ RISCO MÉDIO □
RISCO BAIXOX RISCO MAIOR □

4.DURAÇÃO DA PESQUISA : 24 meses.

1 – Desenho do estudo e objetivo(s):

O (A) senhor (a) está sendo convidado a participar de um estudo que tem como objetivo avaliar o impacto de um filtro sobre a exposição a poluentes em pacientes portadores de Insuficiência Cardíaca. O (A) senhor (a) será exposto (a) a respiração controlada de poluentes em concentrações semelhantes àquelas de grandes centros urbanos, como São Paulo. Serão necessárias quatro visitas ao hospital (InCor) nas quais avaliaremos situações diferentes durante respiração de ar ambiente ou de ar “poluído” - semelhante ao de uma grande avenida do município de São Paulo - sem filtro ou com filtro: em uma visita serão feitas três

avaliações em repouso, dos “batimentos cardíacos”, de 25 minutos cada e com intervalo de recuperação de 30 minutos entre elas. Nesta mesma ocasião serão feitas outras três avaliações em repouso, das “artérias”, de 15 minutos cada e com intervalo de 30 minutos para recuperação. Em cada uma das outras três visitas restantes, serão feitas três avaliações da “utilização do oxigênio” durante teste de esteira modificado com recuperação de 30 minutos entre os testes – cada teste será respirando ou ar ambiente, ou ar rico em gás carbônico ou pobre em oxigênio. Os custos das visitas serão arcados pelos pesquisadores, e cada visita deverá durar um turno (em média quatro horas).

2 – Descrição dos procedimentos que serão realizados, com seus propósitos e identificação dos que forem experimentais e não rotineiros:

- **Teste de esteira para avaliar a utilização do oxigênio** (experimental): O teste de esforço em esteira dá ao médico informações sobre como o coração do paciente trabalha sob estresse físico. Será pedido que o (a) senhor (a) respire em um tubo especial durante o teste de esforço, o que permite ao médico verificar como está sua respiração.

- **Avaliação das artérias e da freqüência dos batimentos cardíacos** (experimental): A avaliação das artérias é um exame não invasivo e não doloroso que consiste em colocar dedeiras em ambos os dedos indicadores e avaliar a variação dos pulsos das artérias dos dedos. A variação da freqüência dos batimentos cardíacos é uma medida simples dos batimentos cardíacos enquanto o paciente está deitado e em repouso.

- **Sistema de filtro ao ar “poluído”** (experimental): O (a) senhor (a) irá respirar um fluxo de ar com diferentes e controladas concentrações de partículas habitualmente presentes no ar de grandes avenidas. Essa mistura será composta em laboratório especializado através de um equipamento montado especificamente para este fim, e constará de matéria particulada, dióxido de nitrogênio, dióxido sulfúrico, ozônio e componentes voláteis orgânicos. Antes de ser oferecida ao (a) senhor (a), essa mistura de gases passará por um sistema de monitoramento para sua segurança e também para a caracterização da quantidade dos compostos. O (A) senhor (a) será exposto (a) a essa mistura nas seguintes situações: duas vezes para avaliar a freqüência dos batimentos, outras duas para avaliar as artérias e outras seis durante a avaliação na esteira;

3 – Relação dos procedimentos rotineiros e como são realizados:

- **Coleta de sangue** (rotineiro): As amostras sanguíneas serão coletadas em seringas, em torno de seis mililitros, após punção da veia do antebraço. Será feita uma coleta no repouso e outra após cada teste de freqüência dos batimentos cardíacos, perfazendo o total de uma punção e quatro coletas.

4 – Descrição dos desconfortos e riscos esperados nos procedimentos dos itens 2 e 3:

- **Teste de esteira para avaliar a utilização do oxigênio:** durante o exame, o (a) senhor (a) poderá sentir cansaço, falta de ar, dor no peito, peso nas pernas, tonturas e palpitação no peito.

- **Sistema de filtro ao ar "poluído":** Os pacientes poderão sentir dor ou palpitação no peito e piora momentânea dos sintomas de insuficiência cardíaca, como cansaço, falta de ar, exaustão e tontura;

- **Coleta de sangue:** Ao inserir a agulha para a retirada do sangue, algumas pessoas podem sentir dor, enquanto que outras sentem uma sensação de ferroada ou picada. Após o procedimento, pode haver certo latejamento.

5 – Benefícios para o participante:

- Não há benefício direto para o (a) Senhor (a), trata-se de estudo experimental testando a hipótese de que o uso de um sistema de filtro na exposição à poluição possa reduzir o impacto negativo que o ar poluído das grandes cidades exerce nos pacientes portadores de Insuficiência Cardíaca. Somente no final do estudo poderemos concluir a presença de algum benefício;

6 – Garantia de acesso:

- Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. Os pesquisadores, **Dr. Edimar Alcides Bocchi** (responsável) e **Dr. Jefferson Luís Vieira** (executante) podem ser encontrados no endereço Rua Enéas de Carvalho Aguiar, 44, Telefone(s): (11) 3069-5419 e (11) 8813 - 3085. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel.: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br;

7 – É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;

8 – Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente;

9 – Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;

10 – Despesas e compensações:

- Não há despesas pessoais para o (a) Senhor (a) em qualquer fase do estudo, incluindo exames e visitas ao hospital. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

11 - Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo ”Efeito de Sistema Redutor de Exposição a Poluentes Sobre a Sensibilização de Quimiorreflexo, Barorreflexo e Função Endotelial em Pacientes com Insuficiência Cardíaca Crônica: Ensaio Clínico Cruzado, Randomizado e Duplo-Cego”.

“Eu discuti com o Dr. Jefferson Luís Vieira sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento,

antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço".

Assinatura do paciente/representante legal Data ___/___/___

Assinatura da testemunha Data ___/___/___

(para menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual).

(Somente para o responsável do projeto):

"Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo".

Assinatura do responsável pelo estudo Data ___/___/___

9 Referências

9 REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Ambient (outdoor) air quality and health. Media centre_Fact sheets [serial online]. Updated March 2014. Available at: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs313/en/ Accessed June 30, 2015.

2. Chin MT. Basic mechanisms for adverse cardiovascular events associated with air pollution. Heart. 2015;101:253-6.

3. Newby DE, Mannucci PM, Tell GS, et al. Expert position paper on air pollution and cardiovascular disease. Eur Heart J. 2015;36:83-93b.

4. Morishita M, Thompson KC, Brook RD. Understanding air pollution and cardiovascular diseases: is it preventable? Curr Cardiovasc Risk Rep. 2015;9(6):30 [E-pub ahead of print], doi:101007/s12170-015-0458-1.

5. Cassee FR, Héroux ME, Gerlofs-Nijland ME, Kelly FJ. Particulate matter beyond mass: recent health evidence on the role of fractions, chemical constituents and sources of emission. Inhal Toxicol. 2013;25:802-12.

6. Pope CA, Dockery DW. Health effects of fine particulate air pollution: lines that connect. J Air Waste Manag Assoc. 2006;56:709-42.

7. Lepeule J, Laden F, Dockery D, Schwartz J. Chronic exposure to fine particles and mortality: an extended follow-up of the Harvard Six Cities study from 1974 to 2009. Environ Health Perspect. 2012;120:965-70.

8. Pope CA, Burnett RT, Thurston GD, et al. Cardiovascular mortality and long-term exposure to particulate air pollution: epidemiological evidence of general pathophysiological pathways of disease. Circulation. 2004;109:71-7.

9. Goodman PG, Dockery DW, Clancy L. Cause-specific mortality and the extended effects of particulate pollution and temperature exposure. Environ Health Perspect. 2004;112:179-85.

10. Mills NL, Törnqvist H, Gonzalez MC, et al. Ischemic and thrombotic effects of dilute diesel-exhaust inhalation in men with coronary heart disease. N Engl J Med. 2007;357:1075-82.

11. Peters A, von Klot S, Heier M, et al. Exposure to traffic and the onset of myocardial infarction. N Engl J Med. 2004;351:1721-30.

12. Wellenius GA, Bateson TF, Mittleman MA, Schwartz J. Particulate air pollution and the rate of hospitalization for congestive heart failure among medicare beneficiaries in Pittsburgh, Pennsylvania. Am J Epidemiol. 2005;161:1030-6.

13. Wellenius GA, Schwartz J, Mittleman MA. Particulate air pollution and hospital admissions for congestive heart failure in seven United States cities. Am J Cardiol. 2006;97:404-8.

14. Rich DQ, Mittleman MA, Link MS, et al. Increased risk of paroxysmal atrial fibrillation episodes associated with acute increases in ambient air pollution. Environ Health Perspect. 2006;114:120-3.

15. Link MS, Dockery DW. Air pollution and the triggering of cardiac arrhythmias. Curr Opin Cardiol. 2010;25:16-22.

16. Dockery DW, Luttmann-Gibson H, Rich DQ, et al. Association of air pollution with increased incidence of ventricular tachyarrhythmias recorded by implanted cardioverter defibrillators. Environ Health Perspect. 2005;113:670-4.

17. Sullivan J, Ishikawa N, Sheppard L, Siscovick D, Checkoway H, Kaufman J. Exposure to ambient fine particulate matter and primary cardiac arrest among persons with and without clinically recognized heart disease. Am J Epidemiol. 2003;157:501-9.

18. Chen JC. Geographic determinants of stroke mortality: role of ambient air pollution. Stroke. 2010;41:839-41.

19. Peretz A, Sullivan JH, Leotta DF, et al. Diesel exhaust inhalation elicits acute vasoconstriction in vivo. Environ Health Perspect. 2008;116:937-42.

20. Neophytou AM, Hart JE, Cavallari JM, et al. Traffic-related exposures and biomarkers of systemic inflammation, endothelial activation and oxidative stress: a panel study in the US trucking industry. Environ Health. 2013 Dec 7;12:105.

21. Hoek G, Krishnan RM, Beelen R, et al. Long-term air pollution exposure and cardio- respiratory mortality: a review. Environ Health. 2013;12:43.

22. Shah AS, Langrish JP, Nair H, et al. Global association of air pollution and heart failure: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2013;382:1039-48.

23. Gheorghiade M, Braunwald E. Hospitalizations for heart failure in the United States--a sign of hope. JAMA. 2011;306:1705-6.

24. Bocchi EA. Heart failure in South America. Curr Cardiol Rev. 2013;9:147-56.

25. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Bacal F, et al. [Updating of the Brazilian guideline for chronic heart failure - 2012]. Arq Bras Cardiol. 2012;98:1-33.

26. Storrow AB, Jenkins CA, Self WH, et al. The burden of acute heart failure on U.S. emergency departments. J Am Coll Cardiol HF. 2014;2:269-77.

27. Chaudhry SI, McAvay G, Chen S, et al. Risk factors for hospital admission among older persons with newly diagnosed heart failure: findings from the Cardiovascular Health Study. J Am Coll Cardiol. 2013;61:635-42.

28. Sarnat JA, Schwartz J, Catalano PJ, Suh HH. Gaseous pollutants in particulate matter epidemiology: confounders or surrogates? Environ Health Perspect. 2001;109:1053-61.

29. Brook RD, Franklin B, Cascio W, et al. Air pollution and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the Expert Panel on Population and Prevention Science of the American Heart Association. Circulation. 2004;109: 2655-71.

30. Simkhovich BZ, Kleinman MT, Kloner RA. Air pollution and cardiovascular injury epidemiology, toxicology, and mechanisms. J Am Coll Cardiol. 2008;52:719-26.

31. Brook RD. Cardiovascular effects of air pollution. Clin Sci (Lond). 2008; 115:175-87.

32. Miller KA, Siscovick DS, Sheppard L, et al. Long-term exposure to air pollution and incidence of cardiovascular events in women. N Engl J Med. 2007;356:447-58.

33. Samet JM, Dominici F, Curriero FC, Coursac I, Zeger SL. Fine particulate air pollution and mortality in 20 U.S. cities, 1987-1994. N Engl J Med. 2000;343:1742-9.

34. Revised air quality standards for particle pollution and updates to the air quality index (AQI). [Online media]. Dec, 2012. Available at http://www.epa.gov/airquality/particlepollution/2012/decfsstandards.pdf Accessed Aug 05, 2015.

35. Cidades e Soluções: Roteiro Globo News [serial online]. April 15,2011. at http://g1.globo.com/platb/files/336/theme/Relatório Cidades e Soluções.pdf.)

36. Saber AT, Jacobsen NR, Jackson P, et al. Particle-induced pulmonary acute phase response may be the causal link between particle inhalation and cardiovascular disease. Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol. 2014;6:517-31.

37. Rückerl R, Ibald-Mulli A, Koenig W, et al. Air pollution and markers of inflammation and coagulation in patients with coronary heart disease. Am J Respir Crit Care Med. 2006;173:432-41.

38. Ostro B, Malig B, Broadwin R, et al. Chronic PM2.5 exposure and inflammation: determining sensitive subgroups in mid-life women. Environ Res. 2014;132:168-75.

39. Devlin RB, Smith CB, Schmitt MT, et al. Controlled exposure of humans with metabolic syndrome to concentrated ultrafine ambient particulate matter causes cardiovascular effects. Toxicol Sci. 2014;140:61-72.

40. O'Neill MS, Veves A, Zanobetti A, et al. Diabetes enhances vulnerability to particulate air pollution-associated impairment in vascular reactivity and endothelial function. Circulation. 2005;111:2913-20.

41. Pope CA, Hansen ML, Long RW, et al. Ambient particulate air pollution, heart rate variability, and blood markers of inflammation in a panel of elderly subjects. Environ Health Perspect. 2004;112:339-45.

42. Nolan J, Batin PD, Andrews R, et al. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom heart failure evaluation and assessment of risk trial (UK-heart). Circulation. 1998;98:1510-6.

43. La Rovere MT, Pinna GD, Hohnloser SH, et al. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in the identification of patients at risk for life-threatening arrhythmias: implications for clinical trials. Circulation. 2001;103:2072-7.

44. Nakane H. Translocation of particles deposited in the respiratory system: a systematic review and statistical analysis. Environ Health Prev Med. 2012;17:263-74.

45. Kreyling WG, Semmler M, Erbe F, et al. Translocation of ultrafine insoluble iridium particles from lung epithelium to extrapulmonary organs is size dependent but very low. J Toxicol Environ Health A. 2002;65:1513-30.

46. Mills NL, Törnqvist H, Robinson SD, et al. Diesel exhaust inhalation causes vascular dysfunction and impaired endogenous fibrinolysis. Circulation. 2005;112: 3930-6.

47. Marti CN, Gheorghiade M, Kalogeropoulos AP, Georgiopoulou VV, Quyyumi AA, Butler J. Endothelial dysfunction, arterial stiffness, and heart failure. J Am Coll Cardiol. 2012;60:1455-69.

48. Lekakis J, Abraham P, Balbarini A, et al. Methods for evaluating endothelial function: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Peripheral Circulation. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2011;18:775-89.

49. Kuvin JT, Patel AR, Sliney KA, et al. Assessment of peripheral vascular endothelial function with finger arterial pulse wave amplitude. Am Heart J. 2003; 146:168-74.

50. Kuvin JT, Karas RH. Clinical utility of endothelial function testing: ready for prime time? Circulation. 2003;107:3243-7.

51. Hamburg NM, Keyes MJ, Larson MG, et al. Cross-sectional relations of digital vascular function to cardiovascular risk factors in the Framingham Heart Study. Circulation. 2008;117:2467-74.

52. Daigle CC, Chalupa DC, Gibb FR, et al. Ultrafine particle deposition in humans during rest and exercise. Inhal Toxicol. 2003;15:539-52.

53. Cipriano G, Cipriano VT, da Silva VZ, et al. Aerobic exercise effect on prognostic markers for systolic heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. Heart Fail Rev. 2014;19:655-67.

54. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, et al. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. JAMA. 2009;301:1439-50.

55. Piña IL, Apstein CS, Balady GJ, et al. Exercise and heart failure: A statement from the American Heart Association Committee on exercise, rehabilitation, and prevention. Circulation. 2003;107:1210-25.

56. Adir Y, Merdler A, Ben Haim S, Front A, Harduf R, Bitterman H. Effects of exposure to low concentrations of carbon monoxide on exercise performance and myocardial perfusion in young healthy men. Occup Environ Med. 1999;56:535-8.

57. Bos I, De Boever P, Int Panis L, Meeusen R. Physical activity, air pollution and the brain. Sports Med. 2014;44:1505-18.

58. Giles LV, Koehle MS. The health effects of exercising in air pollution. Sports Med. 2014;44:223-49.

59. Wijbenga JA, Balk AH, Meij SH, Simoons ML, Malik M. Heart rate variability index in congestive heart failure: relation to clinical variables and prognosis. Eur Heart J. 1998;19:1719-24.

60. Pieters N, Plusquin M, Cox B, Kicinski M, Vangronsveld J, Nawrot TS. An epidemiological appraisal of the association between heart rate variability and particulate air pollution: a meta-analysis. Heart. 2012;98:1127-35.

61. Ghio AJ, Sobus JR, Pleil JD, Madden MC. Controlled human exposures to diesel exhaust. Swiss Med Wkly. 2012 May 31;142:w13597. [E-pub ahead of print], doi: 104414/smw201213597.

62. Langrish JP, Mills NL, Chan JK, et al. Beneficial cardiovascular effects of reducing exposure to particulate air pollution with a simple facemask. Part Fibre Toxicol. 2009;6:8. [E-pub ahead of print], doi:101186/1743-8977-6-8.

63. Langrish JP, Li X, Wang S, et al. Reducing personal exposure to particulate air pollution improves cardiovascular health in patients with coronary heart disease. Environ Health Perspect. 2012;120:367-72.

64. Moerland M, Kales AJ, Schrier L, van Dongen MG, Bradnock D, Burggraaf J. Evaluation of the EndoPAT as a tool to assess endothelial function. Int J Vasc Med. 2012 Feb 14;2012:904141.

65. Faizi AK, Kornmo DW, Agewall S. Evaluation of endothelial function using finger plethysmography. Clin Physiol Funct Imaging. 2009;29:372-5.

66. Vanderlei LC, Pastre CM, Hoshi RA, Carvalho TD, Godoy MF. Basic notions of heart rate variability and its clinical applicability. Rev Bras Cir Cardiovasc. 2009;24:205-17.

67. Smart N, Fang ZY, Marwick TH. A practical guide to exercise training for heart failure patients. J Card Fail. 2003;9:49-58.

68. Guimarães GV, Belloti G, Bacal F, et al. Can the cardiopulmonary 6-minute walk teste reproduce the usual activities of patients with heart failure? Arq Bras Cardiol. 2002;78(6):553-60.

69. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). J Am Coll Cardiol. 2002;40:1531-40.

70. Allen RW, Carlsten C, Karlen B, et al. An air filter intervention study of endothelial function among healthy adults in a woodsmoke-impacted community. Am J Respir Crit Care Med. 2011;183:1222-30.

71. Bräuner EV, Forchhammer L, Møller P, et al. Indoor particles affect vascular function in the aged: an air filtration-based intervention study. Am J Respir Crit Care Med. 2008;177:419-25.

72. Martinelli N, Olivieri O, Girelli D. Air particulate matter and cardiovascular disease: a narrative review. Eur J Intern Med. 2013;24:295-302.

73. Takishima I, Nakamura T, Hirano M, et al. Predictive value of serial assessment of endothelial function in chronic heart failure. Int J Cardiol. 2012;158:417-22.

74. Hwang SJ, Lee KH, Kim CS, et al. Endothelial dysfunction in heart failure rats exposed to real urban air pollution. Int J Cardiol. 2014;176:494-6.

75. Brook RD, Brook JR, Urch B, Vincent R, Rajagopalan S, Silverman F. Inhalation of fine particulate air pollution and ozone causes acute arterial vasoconstriction in healthy adults. Circulation. 2002;105:1534-6.

76. Mills NL, Miller MR, Lucking AJ, et al. Combustion-derived nanoparticulate induces the adverse vascular effects of diesel exhaust inhalation. Eur Heart J. 2011;32:2660-71.

77. Krishnan RM, Sullivan JH, Carlsten C, et al. A randomized cross-over study of inhalation of diesel exhaust, hematological indices, and endothelial markers in humans. Part Fibre Toxicol. 2013;10:7.

78. Barath S, Mills NL, Lundbäck M, et al. Impaired vascular function after exposure to diesel exhaust generated at urban transient running conditions. Part Fibre Toxicol. 2010;7:19.

79. Lucking AJ, Lundback M, Mills NL, et al. Diesel exhaust inhalation increases thrombus formation in man. Eur Heart J. 2008;29:3043-51.

80. Mills NL, Donaldson K, Hadoke PW, et al. Adverse cardiovascular effects of air pollution. Nat Clin Pract Cardiovasc Med. 2009;6:36-44.

81. Fröhlich E, Salar-Behzadi S. Toxicological assessment of inhaled nanoparticles: role of in vivo, ex vivo, in vitro, and in silico studies. Int J Mol Sci. 2014;15:4795-822.

82. Mills NL, Amin N, Robinson SD, et al. Do inhaled carbon nanoparticles translocate directly into the circulation in humans? Am J Respir Crit Care Med. 2006;173:426-31.

83. Nemmar A, Hoet PH, Vanquickenborne B, et al. Passage of inhaled particles into the blood circulation in humans. Circulation. 2002;105:411-4.

84. Wiebert P, Sanchez-Crespo A, Falk R, et al. No significant translocation of inhaled 35-nm carbon particles to the circulation in humans. Inhal Toxicol. 2006;18:741-7.

85. Geiser M, Rothen-Rutishauser B, Kapp N, et al. Ultrafine particles cross cellular membranes by nonphagocytic mechanisms in lungs and in cultured cells. Environ Health Perspect. 2005;113:1555-60.

86. Lundbäck M, Mills NL, Lucking A, et al. Experimental exposure to diesel exhaust increases arterial stiffness in man. Part Fibre Toxicol. 2009;6:7.

87. Ryter SW, Alam J, Choi AM. Heme oxygenase-1/carbon monoxide: from basic science to therapeutic applications. Physiol Rev. 2006;86:583-650.

88. Rochette L, Cottin Y, Zeller M, Vergely C. Carbon monoxide: mechanisms of action and potential clinical implications. Pharmacol Ther. 2013;137:133-52.

89. Pauriah M, Khan F, Lim TK, et al. B-type natriuretic peptide is an independent predictor of endothelial function in man. Clin Sci (Lond). 2012;123: 307-12.

90. Kuhn M. Endothelial actions of atrial and B-type natriuretic peptides. Br J Pharmacol. 2012;166:522-31.

91. Péry AR, Brochot C, Hoet PH, Nemmar A, Bois FY. Development of a physiologically based kinetic model for 99m-technetium-labelled carbon nanoparticles inhaled by humans. Inhal Toxicol. 2009;21:1099-107.

92. Dominici F, Peng RD, Bell ML, et al. Fine particulate air pollution and hospital admission for cardiovascular and respiratory diseases. JAMA. 2006;295: 1127-34.

93. Oremus M, Don-Wauchope A, McKelvie R, et al. BNP and NT-proBNP as prognostic markers in persons with chronic stable heart failure. Heart Fail Rev. 2014;19:471-505.

94. Cutrufello PT, Rundell KW, Smoliga JM, Stylianides GA. Inhaled whole exhaust and its effect on exercise performance and vascular function. Inhal Toxicol. 2011;23:658-67.

95. Rundell KW, Caviston R. Ultrafine and fine particulate matter inhalation decreases exercise performance in healthy subjects. J Strength Cond Res. 2008;22:2-5.

96. Rundell KW. Effect of air pollution on athlete health and performance. Br J Sports Med. 2012;46:407-12.

97. Liu C, Bai Y, Xu X, et al. Exaggerated effects of particulate matter air pollution in genetic type II diabetes mellitus. Part Fibre Toxicol. 2014;11:27.

98. Gao Y, Chan EYY, Zhu Y, Wong TW. Adverse effect of outdoor air pollution on cardiorespiratory fitness in Chinese children. Atmospheric Environment. 2013;64:10-7.

99. Kargarfard M, Poursafa P, Rezanejad S, Mousavinasab F. Effects of exercise in polluted air on the aerobic power, serum lactate level and cell blood count of active individuals. Int J Prev Med. 2011;2:145-50.

100. Marr LC, Ely MR. Effect of air pollution on marathon running performance. Med Sci Sports Exerc. 2010;42:585-91.

101. Balady GJ, Arena R, Sietsema K, et al. Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2010;122:191-225.

102. Grunig G, Marsh LM, Esmaeil N, et al. Perspective: ambient air pollution: inflammatory response and effects on the lung's vasculature. Pulm Circ. 2014;4:25-35.

103. Simkhovich BZ, Marjoram P, Kleinman MT, Kloner RA. Direct and acute cardiotoxicity of ultrafine particles in young adult and old rat hearts. Basic Res Cardiol. 2007;102:467-75.

104. Peretz A, Kaufman JD, Trenga CA, et al. Effects of diesel exhaust inhalation on heart rate variability in human volunteers. Environ Res. 2008;107:178-84.

105. Mills NL, Finlayson AE, Gonzalez MC, et al. Diesel exhaust inhalation does not affect heart rhythm or heart rate variability. Heart. 2011;97:544-50.

10 Apêndices

10 APÊNDICES

APÊNDICE A – Artigo publicado no periódico *JACC: Heart Failure*

JACC: HEART FAILURE
VOL. 4, NO. 1, 2016
ISSN 2213-1779/$36.00
http://dx.doi.org/10.1016/j.jchf.2015.07.018
PUBLISHED BY ELSEVIER
© 2016 BY THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY FOUNDATION

CLINICAL RESEARCH

Respiratory Filter Reduces the Cardiovascular Effects Associated With Diesel Exhaust Exposure

A Randomized, Prospective, Double-Blind, Controlled Study of Heart Failure: The FILTER-HF Trial

Jefferson L. Vieira, MD,* Guilherme V. Guimaraes, PhD,* Paulo A. de Andre, PhD,† Fátima D. Cruz, RN,* Paulo H. Nascimento Saldiva, MD, PhD,† Edimar A. Bocchi, MD, PhD*

ABSTRACT

OBJECTIVES The goal of this study was to test the effects of a respiratory filter intervention (filter) during controlled pollution exposure.

BACKGROUND Air pollution is considered a risk factor for heart failure (HF) decompensation and mortality.

METHODS This study was a double-blind, randomized to order, controlled, 3-way crossover, single-center clinical trial. It enrolled 26 patients with HF and 15 control volunteers. Participants were exposed in 3 separate sessions to clean air, unfiltered diesel exhaust exposure (DE), or filtered DE. Endpoints were endothelial function assessed by using the reactive hyperemia index (RHi), arterial stiffness, serum biomarkers, 6-min walking distance, and heart rate variability.

RESULTS In patients with HF, DE was associated with a worsening in RHi from 2.17 (interquartile range [IQR]: 1.8 to 2.5) to 1.72 (IQR: 1.5 to 2.2; $p = 0.002$) and an increase in B-type natriuretic peptide (BNP) from 47.0 pg/ml (IQR: 17.3 to 118.0 pg/ml) to 66.5 pg/ml (IQR: 26.5 to 155.5 pg/ml; $p = 0.004$). Filtration reduced the particulate concentration (325 ± 31 μg/m^3 vs. 25 ± 6 μg/m^3; $p < 0.001$); in the group with HF, filter was associated with an improvement in RHi from 1.72 (IQR: 1.5 to 2.2) to 2.06 (IQR: 1.5 to 2.6; $p = 0.019$) and a decrease in BNP from 66.5 pg/ml (IQR: 26.5 to 155.5 pg/ml) to 44.0 pg/ml (IQR: 20.0 to 110.0 pg/ml; $p = 0.015$) compared with DE. In both groups, DE decreased the 6-min walking distance and arterial stiffness, although filter did not change these responses. DE had no effect on heart rate variability or exercise testing.

CONCLUSIONS To our knowledge, this trial is the first to show that a filter can reduce both endothelial dysfunction and BNP increases in patients with HF during DE. Given these potential benefits, the widespread use of filters in patients with HF exposed to traffic-derived air pollution may have beneficial public health effects and reduce the burden of HF. (Effects of Air Pollution Exposure Reduction by Filter Mask on Heart Failure; NCT01960920) (J Am Coll Cardiol HF 2016;4:55-64) © 2016 by the American College of Cardiology Foundation.

From the *Heart Institute (InCor), University of São Paulo Medical School, São Paulo, Brazil; and the †Air Pollution Laboratory, University of São Paulo Medical School, São Paulo, Brazil. This study was supported by FAPESP (Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo, 2010/50150-0). The authors have reported that they have no relationships relevant to the contents of this paper to disclose.

Manuscript received April 28, 2015; revised manuscript received July 15, 2015, accepted July 17, 2015.

JACC: HEART FAILURE VOL. 4, NO. 1, 2016
JANUARY 2016:55–64

ABBREVIATIONS AND ACRONYMS

AIx = augmentation index

CO = carbon monoxide

CRP = C-reactive protein

DE = dilute diesel exhaust exposure

HF = heart failure

HFc = high-frequency component

HRV = heart rate variability

IQR = interquartile range

LFc = low-frequency component

NO_2 = nitrogen dioxide

NO_x = nitrogen oxides

PM = particulate matter

PM2.5 = particulate matter <2.5 μm in aerodynamic diameter

RHI = reactive hyperemia index

The World Health Organization estimates that air pollution was responsible for 3.7 million premature deaths worldwide in 2012 (1). Air pollution consists of a heterogeneous mixture of gases, liquids, and particulate matter (PM) (2). Adverse cardiovascular events are most strongly associated with fine particulate pollutants (particulate matter <2.5 μm in aerodynamic diameter [PM2.5]), of which the combustion-derived particulate in diesel exhaust exposure (DE) is the principal source (3,4). Every 10 μg/m^3 elevation in PM2.5 is associated with 11% increases in cardiovascular mortality risk (5,6).

Although most attention has focused on the association of air pollution with myocardial infarction, the effects of PM on other cardiovascular conditions, such as heart failure (HF), have been less well described. HF imposes one of the highest clinical and economic burdens of any medical condition in the United States (7,8) and is often marked by recurrent episodes of decompensation and multiple hospitalizations (9). Air pollution is linked to an increased risk of HF decompensation (10,11), and it has been estimated that reducing median daily PM2.5 concentrations by a mean of 3.9 μg/m^3 would prevent approximately 8,000 HF hospitalizations in the United States (10).

SEE PAGE 65

Epidemiological and observational clinical studies are limited by imprecise measurements of pollution exposure, potential environmental and social factor confounders, and the lack of mechanistic data. Experimental studies with DE can provide a precisely defined PM2.5 concentration in a regulated environment that facilitates investigation with validated measures of cardiovascular health (12), such as endothelial function. Previous studies with controlled human exposure to air pollution have shown an immediate impairment of endothelial function and vasoconstriction associated with DE in healthy adults (13,14). Endothelial dysfunction is an early and independent predictor of clinical deterioration and death in patients with HF (15); the effects of DE on the endothelial function of patients with HF have never been studied in a controlled exposure setting, however.

Reduction of traffic emissions involves economic and political difficulties. In an open-label study, use of a polypropylene filter face mask reduced the adverse effects of particle inhalations on blood pressure and heart rate variability (HRV) in healthy volunteers (16). The potential cardiovascular benefits of individual filters for patients with HF exposed to urban air pollution have not been established. The present superiority trial tested whether a filter could reduce endothelial dysfunction and other adverse cardiovascular effects related to DE compared with unfiltered DE in patients with HF.

METHODS

This study was a double-blind, randomized to order, controlled, 3-way crossover, single-center clinical trial conducted in the heart failure department of a tertiary teaching hospital in São Paulo, Brazil. According to the State Basic Sanitation Engineering Company, air quality in São Paulo is considered unfit during most of the year, with reports of PM2.5 concentrations reaching 750 μg/m^3 (17), which is 30 times the recommended daily limit according to the World Health Organization. Environmental quality reports in 2013 reported copollutant daily concentrations of 7.9 ppb nitrogen dioxide (NO_2), 19 μg/m^3 sulfur dioxide, and 8.1 ppm carbon monoxide (CO).

ELIGIBILITY CRITERIA. Eligibility requirements included patients with HF aged >18 years who met the Framingham criteria for HF with New York Heart Association functional class I, II, or III symptoms, had an ejection fraction ≤40% as assessed by any method before enrollment, and were under guideline-oriented treatment. Subjects were excluded if they had the following: unstable coronary disease 6 months before enrollment; decompensated HF; uncontrolled arrhythmia or hypertension; or renal, hepatic, or respiratory failure. Also excluded were patients weighing >265 lb (because of the treadmill restrictions) and those with musculoskeletal limitations for exercise. We also rescheduled patients who reported symptoms of upper respiratory tract infections. Matched control subjects were recruited from the same locality as the patients with HF.

The study was performed with the approval of the local research ethics committee in accordance with the Declaration of Helsinki. Written informed consent was obtained for all of the participants.

STUDY ENDPOINTS. The primary endpoint was a shift in endothelial function as assessed by repeated noninvasive measures of the reactive hyperemia index (RHi) (18). Secondary endpoints included arterial stiffness as assessed by using the augmentation index (Aix); blood biomarker analysis (complete blood cell count; troponin; C-reactive protein [CRP]; B-type

JACC: HEART FAILURE VOL. 4, NO. 1, 2016
JANUARY 2016:55-64

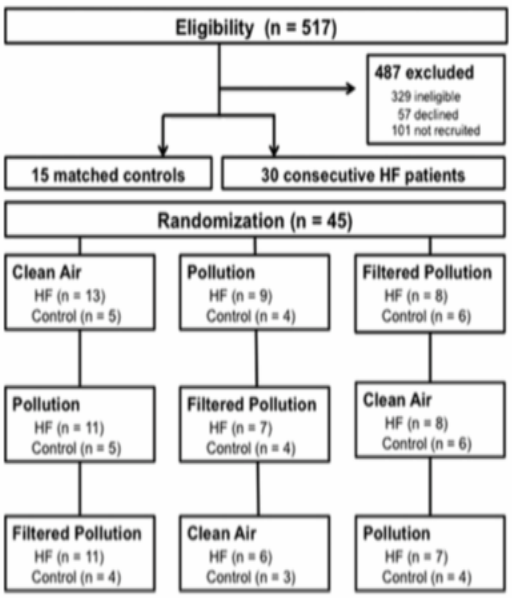
natriuretic peptide [BNP]; and catecholamine and coagulogram); changes in exercise testing (6-min walking distance, systemic blood pressure, and heart rate [HR] response) (19); and heart rate variability (HRV) measures. Briefly, time domain measures of HRV include the mean heart rate and standard deviation of the normal interbeat intervals (SDNN), the root mean square successive difference between adjacent normal interbeat intervals (RMSSD), and the percentage of adjacent intervals that varied by greater than 50 ms (pNN50). Standard frequency domain measures of HRV include high-frequency component, low-frequency component and ratio.

STUDY DESIGN. All participants were randomly assessed in 3 different sessions that were conducted at least 48 h apart. In each session, they were assigned to a controlled inhalation protocol in a randomized order, with an independent predetermined exposure sequence (Figure 1). The inhalation protocols were as follows: 1) clean air was obtained from compressed-air breathing cylinders; 2) unfiltered pollution was obtained from dilute DE, standardized by maintaining the PM2.5 concentration at 300 μg/m^3; and 3) filtration was obtained from DE that had passed through a mask filter intervention (filter).

All of the trial participants and technical staff were blinded to the exposure allocation, with the exception of the investigator responsible for the DE dilution adjustment. Each exposure session lasted 21 min, with participants evaluated at rest (for 15 min) and during a 6-min walking test. The subjects fasted overnight and throughout the rest protocols, and they ate a standardized caffeine-free meal before each exercise test. All of the endpoint measures were collected for the clean air, DE, and filter conditions.

POLLUTION SYSTEM. The DE was generated from a diesel engine (Branco BD-2500 CFE, Toyama, Sao Paulo, SP, Brazil) and conditioned through a refrigerated metal retainer (Figure 2). A partial DE flow was fed into a Tedlar bag (Horiba Instruments Ltda, Jundiaí, SP, Brazil) to be diluted with clean air by using a diaphragm pump (Pulsafeeder Series E, Punta Gorda, Florida). The main gaseous components of the DE were continuously monitored within a mixing tube for PM2.5 (DustTrak II Aerosol Monitor 8530, TSI, Shoreview, Minnesota), nitrogen oxides (NO_x) (Model 42i NO-NO2-NOx Analyzer, Thermo Instruments, Franklin, Massachusetts), and CO (ToxiPro CO-analyzer, Biosystems, Middletown, Connecticut) using standard real-time instruments. The diaphragm pump was adjusted by maintaining the PM2.5 concentration at approximately 300 μg/m^3. The filtered

FIGURE 1 CONSORT Diagram



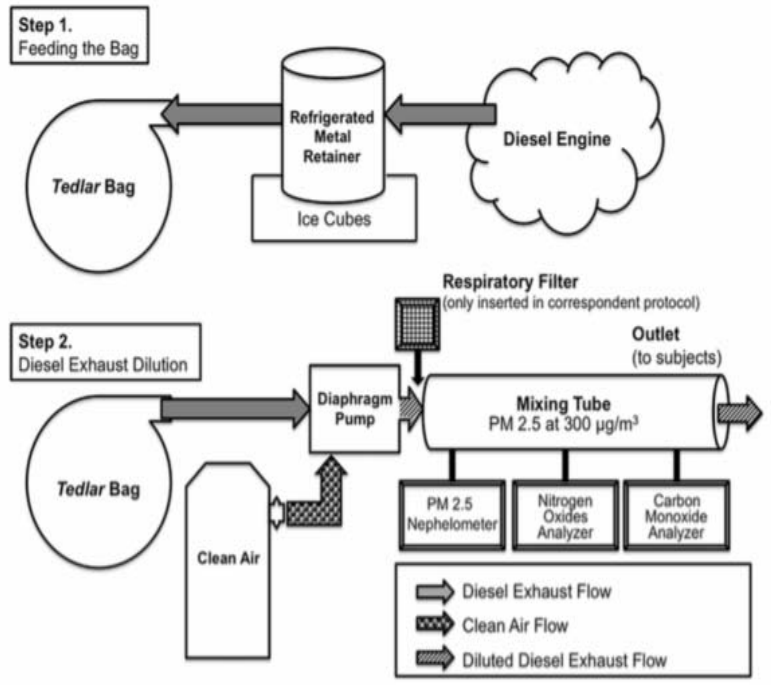
Flow diagram shows a unicenter clinical trial with a randomized, double-blind, 3-way crossover design. Participants were exposed to clean air, unfiltered dilute diesel engine exhaust (pollution), and dilute diesel engine exhaust that had passed through a respiratory filter (filtered pollution). The order of the exposures was randomized, with an independent predetermined exposure sequence. CONSORT = Consolidated Standards of Reporting Trials; HF = heart failure.

pollution was generated in an identical manner, but the exhaust was passed through a respiratory filter (Affinity Plus PFF2/ VO AF-38, MSA, Sao Paulo, SP, Brazil) that was inserted into the mixing tube. The filter promotes mechanical and electrostatic retention, protecting against fine particles (PM2.5), organic vapor, and smoke (20). The temperature and humidity in the room were controlled at 21°C to 24°C and 50%, respectively.

ENDOTHELIAL FUNCTION. Endothelial function was measured noninvasively by using digital peripheral artery tonometry after arm ischemia (EndoPAT2000, Itamar Medical Ltd, Caesarea, Israel), as described elsewhere (18,21). The test consisted of 3 stages: baseline, brachial arterial occlusion, and a post-occlusion recording of the induced reactive hyperemia response (RHi). RHi values <2.0 were categorized as endothelial dysfunction (22); higher values were considered normal or improved endothelial function. The Aix is defined as the difference between the first and the second peaks of the arterial waveform, and this

JACC: HEART FAILURE VOL. 4, NO. 1, 2016
JANUARY 2016:55–64

FIGURE 2 Schematic Diagram



Diesel exhaust (DE) is generated from a diesel engine connected to a refrigerated metal retainer before being fed into a Tedlar bag. Exhaust flows from the bag into a mixing tube, which is regulated by a diaphragm pump, to be diluted with clean air. The air is continuously monitored for particulate matter <2.5 μm in aerodynamic diameter (PM 2.5), nitrogen oxides, and carbon monoxide. The diaphragm pump is adjusted to keep the PM 2.5 concentration at 300 μg/m³. The filtered pollution is generated in an identical manner, but the exhaust passes through a personal protective equipment polypropylene particulate filter respirator, which is only inserted into the mixing tube during the corresponding protocol.

metric has been proposed as an index of "arterial stiffness."

6-MIN WALK TEST. We applied the 6-min walk test aligned to the Borg Rating of Perceived Exertion scale to ensure that the subjects underwent a submaximal test, as previously described (19).

HEART RATE VARIABILITY. To assess the acute effects of DE on HRV, data were collected on a frequency counter watch and chest strap (Polar RS800, Polar Electro Oy, Kempele, Finland) and then transferred to Kubios HRV analysis (Version 2.0, Biomedical Signal and Medical Imaging Analysis Group, University of Kuopio, Finland) (23).

SERUM BIOMARKERS. Peripheral blood samples were taken at the end of each session to avoid interference with the RHi measure. An autoanalyzer was used to assess total and differential cell counts. Serum C-reactive protein (CRP) was measured by using an immune-nephelometric assay (Dade-Behring Diagnostics, Deerfield, Illinois). BNP and troponin levels were assayed by using a direct chemiluminescence test (Siemens Healthcare Diagnostics, Tarrytown, New York), and catecholamine was measured by using high-performance liquid chromatography.

DATA ANALYSIS AND STATISTICS. We determined that a sample size of 30 subjects would be necessary to detect the superiority of filtered over unfiltered DE for RHi reduction, with a 2-sided significance level of 5% and a power of 80%. This approach agrees with data derived from other experimental studies (24,25), given an anticipated dropout rate of 15%.

Normality was assessed with the Kolmogorov-Smirnov test. Parametric data are presented as mean ± SD and were analyzed by using repeated measures analysis of variance. The Bonferroni test was used to detect differences between the values as well as to account for multiple comparisons between

JACC: HEART FAILURE VOL. 4, NO. 1, 2016
JANUARY 2016:55-64

TABLE 1 Baseline Subject Characteristics

	Patients With HF (n = 26)	Control Group (n = 15)
Age, yrs	51 ± 9	45 ± 10
Sex (male:female)	16:10	8:7
Race (white:other)	19:7	14:1
Body mass index, kg/m^2	28.1 ± 4.3	26.6 ± 4.0
Smoking history	17	7
Hypertension	15	5
Diabetes	6	1
Heart failure etiology		
Ischemic	9	
Nonischemic	14	
Chagasic	3	
NYHA functional class		
I–II	22	
III	4	
LVEF, %	30.3 ± 6.0	
Systolic blood pressure, mm Hg*	111.6 ± 22.9	127.1 ± 13.3
Diastolic blood pressure, mm Hg*	58.4 ± 16.0	69.5 ± 11.4
Creatinine, mg/dl	1.25 ± 0.3	1.08 ± 0.1
Drugs		
Beta-blocker*	26	2
ACE inhibitors/ARB*	26	1
Loop diuretic*	23	0
Aldosterone receptor antagonist*	12	0
Hydralazine (+ nitrate)	5	0

Values are mean ± SD or n unless otherwise noted. *p < 0.05 for patients with heart failure (HF) versus control subjects.

ACE = angiotensin-converting enzyme; ARB = angiotensin receptor blocker; LVEF = left ventricular ejection fraction; NYHA = New York Heart Association.

TABLE 2 Filter Effects on Endothelial Function During Diesel Exhaust Exposure

	Clean Air	Air Pollution (~300 μg/m^3)	Filtered Pollution
Reactive hyperemia index			
Patients with HF	2.17 (1.8 to 2.5)*	1.72 (1.5 to 2.2)†	2.06 (1.5 to 2.6)
Control subjects	2.06 (2.0 to 2.5)	2.15 (1.7 to 2.3)	2.62 (1.9 to 2.9)
Augmentation index to assess arterial stiffness, %			
Patients with HF	14 (5 to 28)*	10 (-2 to 20)	8 (-2 to 19)‡
Control subjects	18 (2 to 34)	11 (-3 to 33)	5 (0 to 26)

Values are median (interquartile range), and Friedman's test was used to detect differences across multiple sessions. *p < 0.050 for clean air vs. air pollution. †p < 0.050 for air pollution vs. filtered pollution. ‡p < 0.050 for clean air vs. filtered pollution.

HF = heart failure.

groups and protocols. The nonparametric data are reported as medians with the interquartile range (IQR), and Friedman's test was used to detect differences across multiple sessions. The Mann-Whitney *U* test was used to evaluate whether nonparametric observations were drawn from the same distributions.

The statistical analyses were performed with SPSS software (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0, Armonk, New York) and StatCalc Version 8.0 (AcaStat Software, Poinciana, Florida). A probability value of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS

BASELINE CHARACTERISTICS OF STUDY SUBJECTS. Baseline characteristics and participant flow are depicted in Table 1 and Figure 1, respectively. As outlined, the majority of patients with HF were middle-aged white men, with nonischemic cardiomyopathy and a mean ejection fraction of 30.3% under optimal medical therapy. During the study period, 30 consecutive patients with HF were enrolled, with 4 participants lost to dropout. Fifteen control subjects were enrolled in the study. Although no significant differences were found in age, sex, or BMI between the 2 groups, patients with HF had higher baseline troponin, CRP, and BNP levels versus the control group ($p = 0.009$, $p = 0.016$, and $p = 0.001$, respectively). Each subject served as his or her own control. The primary endpoint (endothelial function) was assessed in all of the participants.

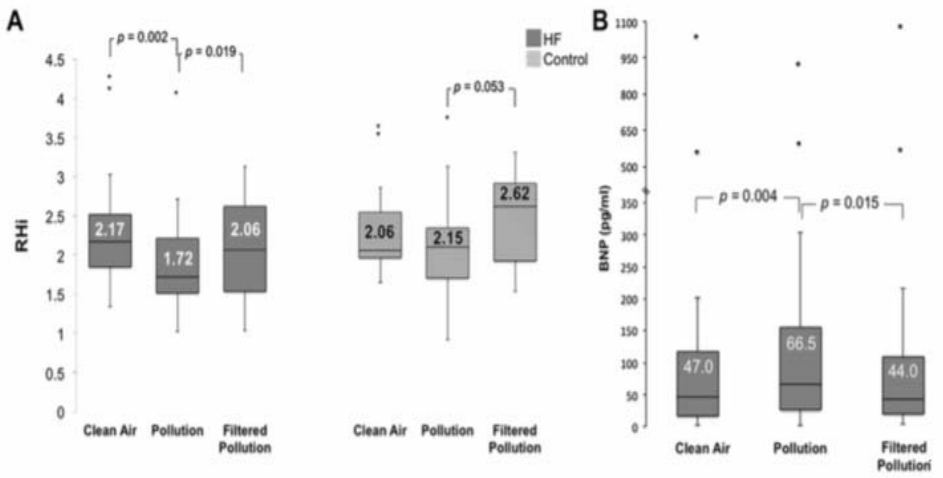
CONTROLLED POLLUTION EXPOSURE. The mean PM2.5 concentration was 325 ± 31 μg/m^3 and was associated with mean concentrations of 0.1 ppb (IQR: 0 to 0.3 ppb) for NO_2, 4.0 ppb (IQR: 1.1 to 15) for NO_X, and 15 ppm (IQR: 10 to 33 ppm) for CO. The filtration significantly reduced the PM2.5 concentration to 25 ± 6 μg/m^3 ($p < 0.001$), and levels of gaseous co-pollutants did not differ between filter and DE, with mean concentrations of 0.1 ppb (IQR: 0 to 0.2 ppb) for NO_2, 1.4 ppb (IQR: 0 to 12.8 ppb) for NO_X, and 10 ppm (IQR: 3 to 21 ppm) for CO. Overall, DE was well tolerated, and there were no severe adverse events during or after exposure sessions.

ENDOTHELIAL FUNCTION. In the HF group, RHi was significantly decreased by 21% during DE ($p = 0.002$ for clean air vs. DE) and improved by 20% during filtration ($p = 0.019$ for DE vs. filter) (Table 2, Figure 3A). In control subjects, there was no significant association between DE and RHi changes. Subjects with abnormally high RHi values were kept in the analysis but depicted as outliers. Compared with clean air, DE also decreased arterial stiffness (Aix) in the HF group ($p = 0.007$ for clean air vs. DE) and in the control group ($p = 0.069$ for clean air vs. DE). However, there were no differences between filtered and unfiltered DE.

6-MIN WALK TEST. Compared with clean air, DE was associated with a significantly shorter 6-min walking

JACC: HEART FAILURE VOL. 4, NO. 1, 2016
JANUARY 2016:55–64

FIGURE 3 Filter Effects on Endothelial Function and BNP During Diesel Exhaust Exposure



(A) Endothelial function assessed by using the reactive hyperemia index (RHi) in patients with heart failure and control volunteers after exposure to clean air, diesel exhaust pollution, or filtered pollution. **(B)** B-type natriuretic peptide (BNP) levels in heart failure patients after exposure to clean air, diesel exhaust pollution, or filtered pollution. Both panels depict medians (bars) and interquartile ranges (whiskers). *Indicates outliers. HF = heart failure.

TABLE 3 Filter Effects on Exercise Performance During Diesel Exhaust Exposure

	Clean Air	Air Pollution (~300 μg/m³)	Filtered Pollution
6-min walk test, m*			
Patients with HF	243.3 ± 13.0†	220.8 ± 13.7	209.2 ± 15.1‡
Control subjects	292.3 ± 18.8†	252.7 ± 19.8	261.5 ± 21.9
Heart rate, beats/min			
Patients with HF			
At rest	65.2 ± 12.5	69.9 ± 18.2	68.4 ± 17.4
6-min walk	96.9 ± 18.1	95.0 ± 20.9	94.5 ± 22.2
Control subjects			
At rest	63.8 ± 6.1	66.1 ± 7.0	65.5 ± 6.8
6-min walk	111.3 ± 13.8	107.0 ± 9.82	102.9 ± 10.2
SBP, mm Hg			
Patients with HF			
At rest	108.7 ± 18.4	108.4 ± 18.6	106.9 ± 14.6
6-min walk	122.0 ± 21.8	121.9 ± 26.7	124.9 ± 19.8
Control subjects			
At rest	125.5 ± 13.8	124.7 ± 16.2	119.6 ± 7.5
6-min walk	141.8 ± 20.8	142.2 ± 21.2	146.7 ± 24.1
DBP, mm Hg			
Patients with HF			
At rest	57.1 ± 14.9	58.3 ± 14.1	57.4 ± 10.4
6-min walk	64.4 ± 15.5	64.1 ± 18.6	65.2 ± 18.3
Control subjects			
At rest	69.6 ± 12.1	68.5 ± 12.5	69.0 ± 9.6
6-min walk	76.0 ± 12.0	76.5 ± 13.0	74.4 ± 9.6

Values are mean ± SD and were analyzed by using analysis of variance with repeated measures. *Differences between control and subjects with heart failure (HF) are statistically significant ($p < 0.05$). †$p < 0.050$ for clean air vs. air pollution. ‡$p < 0.050$ for clean air vs. filtered pollution.

DBP = diastolic blood pressure; SBP = systolic blood pressure.

distance in both groups (Figure 3A) but with no improvement during filtration. Resting HR and blood pressure increased significantly with exercise in both groups, but in patients with HF, the HR response was slightly attenuated such that the increase was inferior to that in the control group ($p = 0.054$ for HR increase in HF vs. control group) (Table 3). There were no effects of filtered or unfiltered DE on HR or blood pressure.

SERUM BIOMARKERS. In the HF group, the level of BNP in the blood increased by 41.5% after diesel particulate inhalation ($p = 0.004$ for clean air vs. DE) and decreased by 33.8% during filtration ($p = 0.015$ for DE vs. filter) (Figure 3B). There were no systemic effects on hematologic indices or platelet counts in peripheral blood (Table 4).

HEART RATE VARIABILITY. No significant arrhythmias occurred during or after exposure sessions. Inhalation of DE for 15 min did not affect time or frequency domain measures of HRV in either control volunteers or patients with HF, and there were no differences compared with filter or clean air sessions (Table 5).

DISCUSSION

There are consistent temporal associations between exposure to air pollutants and HF hospitalizations and mortality (10,11). To our knowledge, this trial is

JACC: HEART FAILURE VOL. 4, NO. 1, 2016
JANUARY 2016:55-64

the first randomized study to show that a simple filter intervention could reduce endothelial dysfunction and BNP increases associated with short-term exposure to DE in patients with HF. Our findings suggest that PM2.5 is the most important cause of endothelial dysfunction associated with air pollution exposure. Surprisingly, we also found a reduction in arterial stiffness during DE, which was unaffected by the filter.

Our findings on endothelial dysfunction during DE are consistent with experimental HF mouse models (26) and similar to reports in healthy volunteers (27,28) and patients with diabetes (29). Two pathways have been proposed to explain these effects: first, a pulmonary acute phase response could release inflammatory mediators into the circulation and be a causal link between particle inhalation and cardiovascular disease (30); second, inhaled particles could translocate into the circulation, with potential direct cardiovascular effects (31). Previous observational and experimental studies have explored the association between PM inhalation and pulmonary inflammation "spillover." The evidence is not entirely consistent, but it suggests mild systemic inflammatory responses to PM exposure (4,24,32-34). In contrast, our short-term model outcomes are in line with previous studies that observed no systemic inflammation (14,35,36), sympathetic involvement (13), or effects on activated partial thromboplastin time or prothrombin time (37) during the early stages of brief DE inhalation. These disparities could be explained by methodological differences, such as distinctive PM2.5 concentrations and experimental settings. It should be noted that our blood samples were taken immediately after 21 min of DE exposure, which could be too short to observe an increase in inflammatory biomarkers, as systemic inflammation would need more time to develop. Collectively, our findings suggest that the endothelial dysfunction associated with brief exposure to air pollutants is not related to an acute systemic inflammatory response.

Mechanisms by which PM exposure could cause direct cardiovascular dysfunction are still inconclusive. The claims that fine particles may translocate from deposition sites in the lungs to the systemic circulation and also if the translocated amount would be sufficient to cause systemic adverse effects are controversial (38-40). Although some experimental animal models of inhaled artificial particles reported no translocation to remote organs (40), other studies have shown very different amounts of translocation to the systemic circulation (41). In a rat model, clearance of artificial radiolabeled ultrafine particles was found to be primarily via the airways into the gastrointestinal tract, and only a small fraction (<1%) translocated into secondary organs (41,42). However, some models with artificial radiolabeled ultrafine particles have been criticized because most of the observed data on translocation could be explained by the distribution of free radioactivity unbound to nanoparticles (43). In humans, the literature on extrapulmonary translocation of particles remains

TABLE 4 Filter Effects on Biomarkers During Diesel Exhaust Exposure

	Clean Air	Air Pollution (~300 μg/m³)	Filtered Pollution
Hemoglobin, g/dl			
Patients with HF	13.9 ± 0.4	13.8 ± 0.4	13.7 ± 0.4
Control subjects	14.3 ± 0.4	14.2 ± 0.4	13.1 ± 1.3
Leukocytes, x10⁹ cells/l			
Patients with HF	7.8 ± 0.5	7.8 ± 0.5	6.9 ± 0.3
Control subjects	6.2 ± 0.4	6.1 ± 0.4	6.2 ± 0.3
Neutrophils, x10⁹ cells/l			
Patients with HF	5.1 ± 0.4	5.3 ± 0.5	4.6 ± 0.3
Control subjects	3.9 ± 0.3	3.8 ± 0.2	3.8 ± 0.2
Lymphocytes, x10⁹ cells/l			
Patients with HF	1.8 ± 0.1	1.8 ± 0.1	1.7 ± 0.1
Control subjects	1.7 ± 0.1	1.9 ± 0.1	1.8 ± 0.1
Monocytes, x10⁹ cells/l			
Patients with HF	0.4 ± 0.03	0.4 ± 0.05	0.3 ± 0.02
Control subjects	0.3 ± 0.03	0.3 ± 0.04	0.3 ± 0.04
Platelets, x10⁹ cells/l			
Patients with HF	228.1 ± 17.2	246.7 ± 10.6	240.5 ± 14.1
Control subjects	240.8 ± 9.5	243.1 ± 12.0	239.5 ± 9.1
Troponin I, ng/ml*			
Patients with HF	0.011 [0 to 0.023]	0.009 [0 to 0.027]	0.001 [0 to 0.020]
Control subjects	0	0	0
C-reactive protein, mg/l*			
Patients with HF	1.55 [0.8 to 3.3]	1.95 [0.9 to 4.0]	1.99 [1.0 to 4.0]
Control subjects	0.76 [0.4 to 1.0]	1.10 [0.5 to 1.5]	0.68 [0.5 to 1.5]
BNP, pg/ml*			
Patients with HF	47.0 [17.3 to 118.0]	66.5 [26.5 to 155.5]	44.0 [20.0 to 110.0]
Control subjects	10.5 [9.3 to 12.8]	11.5 [6.3 to 15.0]	9.5 [6.3 to 10.0]
Norepinephrine, pg/ml			
Patients with HF	720 ± 89	647 ± 131	703 ± 128
Control subjects	274 ± 47	611 ± 47	403 ± 45
Prothrombin time, s			
Patients with HF	17.2 ± 1.7	16.9 ± 1.7	17.3 ± 1.6
Control subjects	14.7 ± 0.5	14.4 ± 0.4	14.8 ± 0.4
International normalized ratio			
Patients with HF	1.0 [1.0 to 1.2]	1.0 [1.0 to 1.0]	1.1 [1.0 to 1.2]
Control subjects	1.0 [0.9 to 1.1]	1.0 [1.0 to 1.1]	1.0 [1.0 to 1.1]
Partial thromboplastin time, s			
Patients with HF	28 ± 2.1	27 ± 2.5	30 ± 1.3
Control subjects	29 ± 1.0	29 ± 0.7	30 ± 1.1

Values are mean ± SD and were analyzed by analysis of variance with repeated measures. Nonnormal data values are reported as the median (interquartile range), and Friedman's test was used to detect differences across multiple sessions. $p > 0.050$ for all comparisons. *Differences between the control group and the heart failure (HF) group are statistically significant ($p < 0.05$).

BNP = B-type natriuretic peptide.

JACC: HEART FAILURE VOL. 4, NO. 1, 2016
JANUARY 2016:55–64

TABLE 5 Filter Effects on Heart Rate Variability During Diesel Exhaust Exposure

	Clean Air	Air Pollution (~300 μg/m³)	Filtered Pollution
RMSSD, ms			
Patients with HF	47.4 ± 5.8	43.2 ± 6.1	46.0 ± 6.0
Control subjects	30.0 ± 4.1	28.5 ± 3.2	28.6 ± 3.9
PNN50, ms			
Patients with HF	7.5 (1.9 to 15.2)	3.3 (0.2 to 15.5)	3.55 (1.1 to 17.7)
Control subjects	2.5 (0.3 to 3.8)	1.6 (0.4 to 5.4)	2.2 (0.7 to 4.4)
SDNN, ms			
Patients with HF	58.5 ± 7.6	44.7 ± 5.4	46.8 ± 4.6
Control subjects	55.0 ± 5.7	47.0 ± 4.2	46.4 ± 3.5
LF power, ms^2			
Patients with HF	1,044 ± 247	898 ± 209	878 ± 175
Control subjects	624 ± 207	502 ± 118	542 ± 125
HF power, ms^2			
Patients with HF	861 ± 236	810 ± 203	750 ± 203
Control subjects	368 ± 98	364 ± 86	383 ± 100
LF/HF ratio			
Patients with HF	177 ± 22	202 ± 40	163 ± 29
Control subjects	224 ± 62	193 ± 41	216 ± 73
Mean heart rate, beats/min			
Patients with HF	65 ± 2	70 ± 3	68 ± 3
Control subjects	64 ± 2	66 ± 2	64 ± 2

Values are mean ± SD and were analyzed by using an analysis of variance with repeated measures. Nonnormal data values are reported as the median (interquartile range), and Friedman's test was used to detect differences across multiple sessions. $p > 0.050$ for all comparisons.

HF = high-frequency component; LF = low-frequency component; PNN50 = percentage of adjacent intervals that varied by greater than 50 ms; RMSSD = root mean square successive difference between adjacent normal interbeat intervals; SDNN = standard deviation of the normal interbeat intervals.

conflicting (38,44). Passage of inhaled particles into the bloodstream was demonstrated in 1 human study (44), but other similar studies have failed to show such effect (40).

Our results are consistent with previous reports of inhaled particles in remote organ and vessels (44,45). Nevertheless, we did not investigate if our findings were caused by a direct contact between the endothelium and the particles or by a biological response triggered from small amounts of particle translocation. It is plausible that the adjacent apposition of alveoli and capillary network makes translocation likely either as "naked" particles, assuming that even very small amounts could activate a systemic response, or through the pulmonary tissue after ingestion by alveolar macrophages (38,46). The percentage of particles able to translocate depends on the experimental design, even if high percentages are very unlikely (47,48). The ability to cross the lung-blood barrier is likely to be influenced by a number of factors, including particle size and charge, chemical composition, exposure route, and animal species (38,40).

Although the BNP values in our population of compensated HF patients seem low, we are unaware of any other prospective study reporting BNP increases during DE exposure. Our findings are in contrast with a retrospective analysis of a clinical trial (49), which observed no associations between short-term fluctuations in ambient pollution and circulating BNP levels. However, epidemiological studies reported a positive association between short-term increases in ambient particles and hospitalization for HF, which is a clinical condition related to increased BNP (50–53). We believe that DE may, directly or indirectly, cause transient systolic and/or diastolic ventricular dysfunction through several mechanisms acting alone or together, such as endothelial dysfunction, pulmonary vascular resistance (54), increased ventricular afterload, and myocardial toxicity (55).

The Aix reduction during DE exposure in both patients with HF and in control subjects is inconsistent with previously reported arterial stiffness increases during acute DE in healthy volunteers (56). Experimental settings may explain the contradictory findings, as previous controlled exposure studies have used considerably less CO (13,14,57). It is possible that higher CO levels could be involved in modulating vascular elasticity. Unfiltered co-pollutants, such as NO_x, sulfur oxides, and organic compounds (including aromatic and alkane substances), as well as elemental carbon particles, could explain the neutral effects of filter on Aix response.

Our results of decreased exercise performance during short-term DE inhalation are consistent with results of previous studies (58,59); however, the present report is the first in patients with HF. Multiple factors could be involved, such as impaired diffusion capacity, pulmonary arterial hypertension, tissue hypoxia through CO-induced reductions in the oxygen-carrying capacity of blood, systemic and pulmonary vasoconstriction, decreased oxygenation of muscle microcirculation or endothelial dysfunction, and a potential impairment in cardiac function, supported by our findings of BNP increases. In addition, the filter did not prevent the exercise intolerance, suggesting a mechanism unrelated to PM that could involve other co-pollutants.

Our neutral findings on HRV are consistent with previous controlled exposure studies of DE effects on autonomic function, which also did not identify any reproducible effects on HRV in healthy volunteers (60) or patients with coronary heart disease (61). It is therefore unlikely that autonomic dysfunction explains our findings.

STUDY LIMITATIONS. The study's sample size limits the possibility of detecting small effects of DE on

secondary endpoints. All subjects were asked to report their perception of DE, and there were no reports of noticeable smell; however, more sensitive patients may not have been truly blinded. There are no data regarding the tolerability of wearing face masks for prolonged periods in patients with HF. A respiratory filter has the potential to exacerbate respiratory resistance, hypercapnia and hypoxemia, heat, and lack of clear communication. In our short-term model, all participants were blinded to the filtration, and there were no reports of respiratory discomfort during the filter protocol. We chose RHi as the primary outcome to avoid the user dependence of flow-mediated dilation, as RHi is obtained through a semi-automated method. The existence of a pollution "dose-response" for endothelial dysfunction was not investigated; however, we believe that our model reflects real-life experiences, such as during rush hour. Finally, interpreting numerous p values is difficult. Multiple endpoints within 3 exposure conditions require multiple comparisons and increase the possibility of type I and II errors.

CONCLUSIONS

To our knowledge, this trial is the first to show that a simple respiratory filter can reduce the adverse effects of pollution on endothelial function and BNP in patients with HF. Given the worldwide prevalence of exposure to traffic-related air pollution, these findings could be relevant for public health, especially in this highly susceptible population.

REPRINT REQUESTS AND CORRESPONDENCE: Dr. Jefferson L. Vieira, Avenida Doutor Enéas de Carvalho Aguiar, 44-Cerqueira Cesar, São Paulo, SP 05403-900, Brazil. E-mail: jefvieira@yahoo.com.br.

PERSPECTIVES

COMPETENCY IN MEDICAL KNOWLEDGE: We have provided a plausible and simple intervention to potentially reduce the HF decompensation associated with air pollution exposure. Given these potential benefits, the widespread use of filters in patients with HF exposed to traffic-derived air pollution may have a beneficial public health impact and reduce the burden of HF. Our results may also be important for other populations, given that endothelial dysfunction has emerged as a potentially valuable prognostic tool for predicting the development of atherosclerosis and coronary heart disease.

TRANSLATIONAL OUTLOOK: The pioneering demonstration that a filter intervention is effective in improving endothelial dysfunction and preventing the elevated BNP levels associated with diesel pollution exposure could provide a new strategy for treating and preventing pollution-related HF morbidities. Mask filters should be tested in a larger sample of subjects during controlled exposure to DE.

REFERENCES

1. World Health Organization. Ambient (outdoor) air quality and health. Media centre_Fact sheets [serial online]. Available at: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs313/en/. Accessed June 30, 2015.

2. Morishita M, Thompson KC, Brook RD. Understanding air pollution and cardiovascular diseases: is it preventable? Curr Cardiovasc Risk Rep 2015:9. pii: 30.

3. Cassee FR, Héroux ME, Gerlofs-Nijland ME, Kelly FJ. Particulate matter beyond mass: recent health evidence on the role of fractions, chemical constituents and sources of emission. Inhal Toxicol 2013;25:802–12.

4. Pope CA, Dockery DW. Health effects of fine particulate air pollution: lines that connect. J Air Waste Manag Assoc 2006;56:709–42.

5. Neophytou AM, Hart JE, Cavallari JM, et al. Traffic-related exposures and biomarkers of systemic inflammation, endothelial activation and oxidative stress: a panel study in the US trucking industry. Environ Health 2013;12:105.

6. Hoek G, Krishnan RM, Beelen R, et al. Long-term air pollution exposure and cardiorespiratory mortality: a review. Environ Health 2013;12:43.

7. Chen J, Normand SL, Wang Y, Krumholz HM. National and regional trends in heart failure hospitalization and mortality rates for Medicare beneficiaries, 1998-2008. JAMA 2011;306:1669–78.

8. Storrow AB, Jenkins CA, Self WH, et al. The burden of acute heart failure on U.S. emergency departments. J Am Coll Cardiol HF 2014;2:269–77.

9. Chaudhry SI, McAvay G, Chen S, et al. Risk factors for hospital admission among older persons with newly diagnosed heart failure: findings from the Cardiovascular Health Study. J Am Coll Cardiol 2013;61:635–42.

10. Shah AS, Langrish JP, Nair H, et al. Global association of air pollution and heart failure: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2013;382:1039–48.

11. Martinelli N, Olivieri O, Girelli D. Air particulate matter and cardiovascular disease: a narrative review. Eur J Intern Med 2013;24:295–302.

12. Ghio AJ, Sobus JR, Pleil JD, Madden MC. Controlled human exposures to diesel exhaust. Swiss Med Wkly 2012;142:w13597.

13. Peretz A, Sullivan JH, Leotta DF, et al. Diesel exhaust inhalation elicits acute vasoconstriction in vivo. Environ Health Perspect 2008;116:937–42.

14. Mills NL, Törnqvist H, Robinson SD, et al. Diesel exhaust inhalation causes vascular dysfunction and impaired endogenous fibrinolysis. Circulation 2005;112:3930–6.

15. Marti CN, Gheorghiade M, Kalogeropoulos AP, Georgiopoulou VV, Quyyumi AA, Butler J. Endothelial dysfunction, arterial stiffness, and heart failure. J Am Coll Cardiol 2012;60:1455–69.

16. Langrish JP, Mills NL, Chan JK, et al. Beneficial cardiovascular effects of reducing exposure to particulate air pollution with a simple facemask. Part Fibre Toxicol 2009;6:8.

17. Saldiva P, de André PA, Santos UP, Vormittag E, Fajersztajn L. Cidades e Soluções: Roteiro Globo News [serial online]. Available at: http://g1.globo.com/platb/files/336/theme/Relatório%20Cidades%20e%20Soluções.pdf. Accessed October 15, 2013.

18. Kuvin JT, Patel AR, Sliney KA, et al. Assessment of peripheral vascular endothelial function with finger arterial pulse wave amplitude. Am Heart J 2003;146:168–74.

19. Bocchi EA, Guimarães G, Mocelin A, Bacal F, Bellotti G, Ramires JF. Sildenafil effects on

exercise, neurohormonal activation, and erectile dysfunction in congestive heart failure: a double-blind, placebo-controlled, randomized study followed by a prospective treatment for erectile dysfunction. Circulation 2002;106:1097-103.

20. Affinity Plus: Respirador de Peça Semifacial Filtrante [Online media]. Available at: http://media.msanet.com/International/Brazil/Catalogos/affinity_vo_ga.pdf. Accessed June 30, 2015.

21. Matsuzawa Y, Sugiyama S, Sugamura K, et al. Digital assessment of endothelial function and ischemic heart disease in women. J Am Coll Cardiol 2010;55:1688-96.

22. Moerland M, Kales AJ, Schrier L, van Dongen MG, Bradnock D, Burggraaf J. Evaluation of the EndoPAT as a tool to assess endothelial function. Int J Vasc Med 2012;2012:904141.

23. Wallén MB, Hasson D, Theorell T, Canlon B, Osika W. Possibilities and limitations of the Polar RS800 in measuring heart rate variability at rest. Eur J Appl Physiol 2012;112:1153-65.

24. Allen RW, Carlsten C, Karlen B, et al. An air filter intervention study of endothelial function among healthy adults in a woodsmoke-impacted community. Am J Respir Crit Care Med 2011;183:1222-30.

25. Bräuner EV, Forchhammer L, Møller P, et al. Indoor particles affect vascular function in the aged: an air filtration-based intervention study. Am J Respir Crit Care Med 2008;177:419-25.

26. Hwang SJ, Lee KH, Kim CS, et al. Endothelial dysfunction in heart failure rats exposed to real urban air pollution. Int J Cardiol 2014;176:494-6.

27. Brook RD, Brook JR, Urch B, Vincent R, Rajagopalan S, Silverman F. Inhalation of fine particulate air pollution and ozone causes acute arterial vasoconstriction in healthy adults. Circulation 2002;105:1534-6.

28. Mills NL, Miller MR, Lucking AJ, et al. Combustion-derived nanoparticulate induces the adverse vascular effects of diesel exhaust inhalation. Eur Heart J 2011;32:2660-71.

29. O'Neill MS, Veves A, Zanobetti A, et al. Diabetes enhances vulnerability to particulate air pollution-associated impairment in vascular reactivity and endothelial function. Circulation 2005;111:2913-20.

30. Saber AT, Jacobsen NR, Jackson P, et al. Particle-induced pulmonary acute phase response may be the causal link between particle inhalation and cardiovascular disease. Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol 2014;6:517-31.

31. Brook RD. Cardiovascular effects of air pollution. Clin Sci (Lond) 2008;115:175-87.

32. Rückerl R, Ibald-Mulli A, Koenig W, et al. Air pollution and markers of inflammation and coagulation in patients with coronary heart disease. Am J Respir Crit Care Med 2006;173:432-41.

33. Ostro B, Malig B, Broadwin R, et al. Chronic PM2.5 exposure and inflammation: determining sensitive subgroups in mid-life women. Environ Res 2014;132:168-75.

34. Devlin RB, Smith CB, Schmitt MT, et al. Controlled exposure of humans with metabolic syndrome to concentrated ultrafine ambient particulate matter causes cardiovascular effects. Toxicol Sci 2014;140:61-72.

35. Krishnan RM, Sullivan JH, Carlsten C, et al. A randomized cross-over study of inhalation of diesel exhaust, hematological indices, and endothelial markers in humans. Part Fibre Toxicol 2013;10:7.

36. Barath S, Mills NL, Lundbäck M, et al. Impaired vascular function after exposure to diesel exhaust generated at urban transient running conditions. Part Fibre Toxicol 2010;7:19.

37. Lucking AJ, Lundback M, Mills NL, et al. Diesel exhaust inhalation increases thrombus formation in man. Eur Heart J 2008;29:3043-51.

38. Mills NL, Donaldson K, Hadoke PW, et al. Adverse cardiovascular effects of air pollution. Nat Clin Pract Cardiovasc Med 2009;6:36-44.

39. Fröhlich E, Salar-Behzadi S. Toxicological assessment of inhaled nanoparticles: role of in vivo, ex vivo, in vitro, and in silico studies. Int J Mol Sci 2014;15:4795-822.

40. Nakane H. Translocation of particles deposited in the respiratory system: a systematic review and statistical analysis. Environ Health Prev Med 2012;17:263-74.

41. Kreyling WG, Semmler M, Erbe F, et al. Translocation of ultrafine insoluble iridium particles from lung epithelium to extrapulmonary organs is size dependent but very low. J Toxicol Environ Health A 2002;65:1513-30.

42. Nemmar A, Holme JA, Rosas I, Schwarze PE, Alfaro-Moreno E. Recent advances in particulate matter and nanoparticle toxicology: a review of the in vivo and in vitro studies. Biomed Res Int 2013;2013:279371.

43. Mills NL, Amin N, Robinson SD, et al. Do inhaled carbon nanoparticles translocate directly into the circulation in humans? Am J Respir Crit Care Med 2006;173:426-31.

44. Nemmar A, Hoet PH, Vanquickenborne B, et al. Passage of inhaled particles into the blood circulation in humans. Circulation 2002;105:411-4.

45. Simkhovich BZ, Marjoram P, Kleinman MT, Kloner RA. Direct and acute cardiotoxicity of ultrafine particles in young adult and old rat hearts. Basic Res Cardiol 2007;102:467-75.

46. Geiser M, Rothen-Rutishauser B, Kapp N, et al. Ultrafine particles cross cellular membranes by nonphagocytic mechanisms in lungs and in cultured cells. Environ Health Perspect 2005;113:1555-60.

47. Wiebert P, Sanchez-Crespo A, Falk R, et al. No significant translocation of inhaled 35-nm carbon particles to the circulation in humans. Inhal Toxicol 2006;18:741-7.

48. Péry AR, Brochot C, Hoet PH, Nemmar A, Bois FY. Development of a physiologically based kinetic model for 99m-technetium-labelled carbon nanoparticles inhaled by humans. Inhal Toxicol 2009;21:1099-107.

49. Wellenius GA, Yeh GY, Coull BA, Suh HH, Phillips RS, Mittleman MA. Effects of ambient air pollution on functional status in patients with chronic congestive heart failure: a repeated-measures study. Environ Health 2007;6:26.

50. Dominici F, Peng RD, Bell ML, et al. Fine particulate air pollution and hospital admission for cardiovascular and respiratory diseases. JAMA 2006;295:1127-34.

51. Oremus M, Don-Wauchope A, McKelvie R, et al. BNP and NT-proBNP as prognostic markers in persons with chronic stable heart failure. Heart Fail Rev 2014;19:471-505.

52. Wellenius GA, Bateson TF, Mittleman MA, Schwartz J. Particulate air pollution and the rate of hospitalization for congestive heart failure among Medicare beneficiaries in Pittsburgh, Pennsylvania. Am J Epidemiol 2005;161:1030-6.

53. Wellenius GA, Schwartz J, Mittleman MA. Particulate air pollution and hospital admissions for congestive heart failure in seven United States cities. Am J Cardiol 2006;97:404-8.

54. Grunig G, Marsh LM, Esmaeil N, et al. Perspective: ambient air pollution: inflammatory response and effects on the lung's vasculature. Pulm Circ 2014;4:25-35.

55. Simkhovich BZ, Kleinman MT, Kloner RA. Air pollution and cardiovascular injury epidemiology, toxicology, and mechanisms. J Am Coll Cardiol 2008;52:719-26.

56. Lundbäck M, Mills NL, Lucking A, et al. Experimental exposure to diesel exhaust increases arterial stiffness in man. Part Fibre Toxicol 2009;6:7.

57. Mills NL, Törnqvist H, Gonzalez MC, et al. Ischemic and thrombotic effects of dilute diesel-exhaust inhalation in men with coronary heart disease. N Engl J Med 2007;357:1075-82.

58. Rundell KW. Effect of air pollution on athlete health and performance. Br J Sports Med 2012;46:407-12.

59. Cutrufello PT, Rundell KW, Smoliga JM, Stylianides GA. Inhaled whole exhaust and its effect on exercise performance and vascular function. Inhal Toxicol 2011;23:658-67.

60. Peretz A, Kaufman JD, Trenga CA, et al. Effects of diesel exhaust inhalation on heart rate variability in human volunteers. Environ Res 2008;107:178-84.

61. Mills NL, Finlayson AE, Gonzalez MC, et al. Diesel exhaust inhalation does not affect heart rhythm or heart rate variability. Heart 2011;97:544-50.

KEY WORDS air pollution, endothelium, heart failure

APÊNDICE B – Artigo submetido no periódico *International Journal of Cardiology*

International Journal of CARDIOLOGY

Contact us Help ?

'My EES Hub' available for consolidated users ... more

home | main menu | submit paper | guide for authors | register | change details | log out

Username: jefvieira@yahoo.com.br
Switch To: Author Go to: My EES Hub

Version: EES 2016.1

Submissions Being Processed for Author Jefferson Luis Vieira, MD

Page: 1 of 1 (1 total submissions) Display 10 results per page.

Action	Manuscript Number	Title	Initial Date Submitted	Status Date	Current Status
Action Links	IJC-D-16-00791	Effects of Reducing Exposure to Air Pollution on Submaximal Cardiopulmonary Test in Patients with Heart Failure: Analysis of the Randomized, Double-Blind and Controlled FILTER-HF Trial.	Feb 13, 2016	Feb 16, 2016	With Editor

Page: 1 of 1 (1 total submissions) Display 10 results per page.

Elsevier Editorial System(tm) for
International Journal of Cardiology
Manuscript Draft

Manuscript Number: IJC-D-16-00791

Title: Effects of Reducing Exposure to Air Pollution on Submaximal Cardiopulmonary Test in Patients with Heart Failure: Analysis of the Randomized, Double-Blind and Controlled FILTER-HF Trial.

Article Type: Full length article

Keywords: Air Pollution; Heart Failure; Exercise.

Corresponding Author: Dr. Jefferson Luis Vieira, MD

Corresponding Author's Institution: InCor

First Author: Jefferson Luis Vieira, MD

Order of Authors: Jefferson Luis Vieira, MD; Guilherme V Guimaraes, PhD; Paulo A de Andre, PhD; Paulo H Saldiva, Md, PhD; Edimar A Bocchi, MD, PhD

Manuscript Region of Origin: BRAZIL

Abstract: Background: Air pollution exposure could mitigate the health benefits of exercise in patients with heart failure (HF). We tested the effects of a respiratory filter on HF patients exposed to air pollution during exercise. Methods and Results: Ancillary analysis of the FILTER-HF trial, focused on the exercise outcomes. In a randomized, double-blind, 3-way crossover design, 26 HF patients and 15 control volunteers were exposed to clean air, unfiltered dilute diesel exhaust (DE), or filtered DE for 6 minutes during a submaximal cardiopulmonary testing in a controlled-exposure facility. Prospectively collected data included six-minute walking test [6mwt], VO2, VE/VCO2 Slope, O2Pulse, pulmonary ventilation [VE], tidal volume, VD/Vt, oxyhemoglobin saturation and CO2-rebreathing. Compared to clean air, DE adversely affected VO2 (11.0±3.9 vs. 8.4±2.8ml/Kg/min; p<0.001); 6mwt (243.3±13.0 vs. 220.8±13.7m; p=0.030); and O2Pulse (8.9±1.0 vs. 7.8±0.7ml/beat; p<0.001) in HF patients. Compared to DE, filtration reduced the particulate concentration from 325±31 to 25±6µg/m3, and was associated with an increase in VO2 (10.4±3.8ml/Kg/min; p<0.001 vs. DE) and O2Pulse (9.7±1.1ml/beat; p<0.001 vs. DE) in patients with HF. Filtration was associated with higher VE and CO2-rebreathing in both groups. VE/VCO2 Slope was higher among patients with HF. Conclusion: DE adversely affects exercise capacity in patients with HF. A simple respiratory filter can reduce the adverse effects of pollution on VO2 and O2Pulse. Given the worldwide prevalence of exposure to traffic-related air pollution, these findings are relevant for public health especially in this highly susceptible population. The filter intervention holds great promise that needs to be tested in future studies.

APÊNDICE C – Artigo submetido no periódico *The American Journal of Cardiology*

Elsevier Editorial System(tm) for American Journal of Cardiology

Manuscript Draft

Manuscript Number:

Title: Cardiovascular Effects of Controlled Exposure to Diesel Exhaust: A Systematic Review and Meta-analysis from Randomized Controlled Trials Cardiovascular Effects of Air Pollution: Meta-analysis

Article Type: Full Length Article

Keywords: Air Pollution; Cardiovascular Diseases; Meta Analysis.

Corresponding Author: Dr. Jefferson Luis Vieira, MD

Corresponding Author's Institution: Heart Institute (InCor), University of Sao Paulo Medical School, Sao Paulo, Brazil

First Author: Jefferson Luis Vieira, MD

Order of Authors: Jefferson Luis Vieira, MD; Francisco Y Macedo, MD; Alexandre M Benjo, MD, FACC; Guilherme V Guimarães, PhD; Johanna P Contreras, MD, FACC, FAHA; Edimar A Bocchi, MD, PhD

Abstract: INTRODUCTION: Ambient particulate matter (PM) is associated with adverse cardiovascular events. OBJECTIVE: To review the evidence from randomized controlled trials (RCT) for the short-term association between PM and cardiovascular effects. METHODOS: A systematic review and meta-analysis of RCT was performed using PubMed, EMBASE and Cochrane Central databases to identify the terms: "Air Pollution" AND "Particulate" AND "Cardiovascular", with limits "Human", "Clinical Trial" and published in the English literature. STUDY SELECTION: RCT with short-term exposure of healthy volunteers to different sessions of diesel exhaust (PM within 2.5-10µm) or filtered air. Database searches yielded 110 articles, of which 17 (n=342) contained sufficient information for meta-analyses. Heterogeneity was assessed with I2 statistics. OUTCOMES: Endothelial function estimated by the forearm blood flow (FBF) by venous occlusion plethysmography, blood pressure, heart rate, WBC, platelets and CRP concentration. RESULTS: Heterogeneity was observed across studies. Short-term exposure to PM attenuated vasodilation response (SMD 0.404; 95%CI, 0.116 to 0.692; p=0.006), increased SBP (SMD 0.563; 95%CI, 0.345 to 0.782; p<0.001) and was associated with higher lymphocyte (SMD 0.356; 95%CI, 0.083 to 0.630; p=0.011) and platelet count (SMD 0.127; 95%CI 0.103 to 0.602; p=0.033). There were no significant effects on DBP, heart rate, WBC and CRP. CONCLUSIONS AND RELEVANCE: Diesel exhaust exposure in different concentrations is associated with surrogates of endothelial impairment and blood pressure elevation, which might be related to adverse cardiovascular events. Given the worldwide prevalence of exposure to traffic-related air pollution, these findings are relevant for public health.
PROTOCOL AND REGISTRATION: PROSPERO CRD42016035275.

APÊNDICE D – Editorial publicado no periódico *JACC: Heart Failure*

JACC: HEART FAILURE
© 2016 BY THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY FOUNDATION
PUBLISHED BY ELSEVIER

VOL. 4, NO. 1, 2016
ISSN 2213-1779/$36.00
http://dx.doi.org/10.1016/j.jchf.2015.11.008

EDITORIAL COMMENT

Air Pollution in Patients With Heart Failure

Lessons From a Mechanistic Pilot Study of a Filter Intervention*

Robert J. Mentz, MD, Emily C. O'Brien, PhD

Despite recent advances in the treatment of heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF), adverse event rates remain high with >50% mortality at 5 years (1). The progressive nature of HFrEF coupled with high mortality and rehospitalization rates (2) mandates greater attention to previously underappreciated etiologies of heart failure (HF) exacerbation, including environmental exposures. The adverse cardiovascular effects of air pollution have been described in a series of epidemiological studies (3,4). Potential mechanisms for the association include endothelial dysfunction, systemic inflammation, increased blood pressure, altered coagulation, arrhythmia, and ischemia (3). HF patients appear to experience stronger negative effects of air pollution than do those with other cardiovascular conditions (5). Short-term air pollution exposure, specifically particulate matter <2.5 μm ($PM_{2.5}$), is associated with increased HF hospitalization and mortality (6,7). However, the majority of studies to date investigating air pollution in HF patients have been limited by retrospective and noninterventional designs.

SEE PAGE 55

In this context, Vieira et al. (8) present their prospective assessment of the effects of air pollution on surrogate markers in HFrEF patients and explore the utility of a respiratory filter intervention in a controlled experimental setting. The investigators performed a single-center, double-blind, crossover trial of 26 HFrEF patients and 15 matched control subjects. Participants were exposed in random order to 3 study environments: clean air, unfiltered diesel exhaust, and mask-filtered diesel exhaust each for 21 min (15 min at rest and 6 min walking). The diesel exhaust was standardized to a $PM_{2.5}$ of 300 μg/m^3. For context, World Health Organization Guidelines target 24-h $PM_{2.5}$ <25 μg/m^3 (9) and on November 13, 2015, the $PM_{2.5}$ in Durham, North Carolina; São Paulo, Brazil; and Beijing, China were 25 μg/m^3, 127 μg/m^3, and 279 μg/m^3, respectively (10-12).

Participants underwent testing for endothelial function, arterial stiffness, serum biomarkers, and 6-min walk distance immediately after each exposure. The primary endpoint was change in endothelial function (quantified by digital peripheral-arterial tonometry after arm ischemia) and presented as the reactive hyperemic index (RHi).

Diesel exhaust exposure in HF patients (but not control subjects) resulted in significant worsening of the RHi compared with clean air, and this was mitigated by the filter intervention. Interestingly, exposure to diesel exhaust decreased a measure of arterial stiffness (the augmentation index) in both the HF and control groups with no significant alteration in response observed with filtration. The 6-min walk distance decreased by a mean of 22.5 m with exhaust exposure (compared with clean air in HF patients), and this was not attenuated with the filter. Of a large panel of biomarkers, only B-type natriuretic peptide (BNP) significantly increased in HF patients with air pollution exposure, and this effect was mitigated with the intervention. Based on these results, the authors conclude that a mask filter can reduce endothelial dysfunction and BNP rise in HF patients exposed to traffic-derived air pollution.

This is an interesting pilot study that explored underlying mechanisms for the adverse effects of air

*Editorials published in the *JACC: Heart Failure* reflect the views of the authors and do not necessarily represent the views of *JACC: Heart Failure* or the American College of Cardiology.

From the Duke Clinical Research Institute, Durham, North Carolina. Dr. Mentz has received research support from the NIH (U10HL110312). Dr. O'Brien has reported that she has no relationships relevant to the contents of this paper to disclose.

JACC: HEART FAILURE VOL. 4, NO. 1, 2016
JANUARY 2016:65–7

pollution in HFrEF patients and demonstrated the potential utility of a mask-filter to reduce these detrimental effects. Notably, the filter attenuated the effects of air pollution on endothelial dysfunction and BNP but not on 6-min walk distance. The strengths of the study include the double-blind design, controlled air pollution exposure, comprehensive assessment of biomarkers and functional status, and use of a control group.

These data should be interpreted in the context of several methodological considerations. The primary endpoint was the effect on endothelial dysfunction as characterized by the RHi quantified with the EndoPAT system (Itamar Medical Ltd., Caesarea, Israel). The semiautomated device offers advantages over the operator dependence seen with flow-mediated brachial artery dilation via the conventional technique of high-resolution ultrasound (13). However, previous studies questioned the utility of the EndoPAT device in early-phase clinical studies. Moerland et al. (14) showed that the device did not distinguish baseline differences in endothelial function between healthy volunteers and those with renal impairment or diabetes mellitus and did not detect changes with glucose loading or smoking. This previous analysis also showed substantial intra-individual variability in the augmentation index (coefficient of variation, 37%). These diagnostic test characteristics may explain, in part, the unexpected observations in the current study of a reduction in the augmentation index with air pollution exposure and a nominally greater reduction when combined with the filter. Thus, although the study results support the primary hypothesis that a filter could reduce endothelial dysfunction due to air pollution, these observations require validation in a larger population and potentially also with conventional diagnostic techniques in combination with assessment of clinical outcomes.

Furthermore, the statistical approach involved multiple comparisons, which increase the likelihood of a type I error. In the Methods section, the authors reference a Bonferroni test, but a corrected statistical significance level (α) is not presented. Given the stated α level of 0.05, the standard Bonferroni correction is calculated as $0.05/m$, where m is equal to the number of hypotheses tested. Even with a conservative estimate of 10 hypotheses tested, the corrected threshold for statistical significance is $p = 0.005$, far below the p value of 0.019 reported for the "significant" effect of filtered pollution versus air pollution on the RHi. Caution should be exerted when making conclusions based on a single p-value in the context of dozens of other comparisons that do not reach pre-specified thresholds.

The implications of the BNP observations should also not be overextended. Specifically, the investigators found that in the HF group, BNP increased from a median of 47.0 pg/ml to 66.5 pg/ml with diesel exhaust exposure. The authors highlight the 41.5% increase in BNP, yet the absolute magnitude of the change is modest (<20 pg/ml). Moreover, BNP was the only serum biomarker of the 13 evaluated that demonstrated a statistically significant increase with exhaust exposure. On the one hand, BNP is consistently associated with clinical outcomes in HF (15,16). Alternatively, these observations may be due to statistical chance, and the clinical significance of this modest short-term change in BNP is uncertain.

These observations provide important exploratory data to support further investigation into the mechanisms by which air pollution affects HF patients. Future studies from other regions of the world are needed to validate these findings and assess generalizability, particularly given the likelihood of type I error. The HFrEF population in the analysis tended to be younger with more nonischemic etiologies compared with U.S. HFrEF patients (1). Future studies are also needed to assess the subpopulations that are at greatest risk of air pollution exposure (17). If the present findings are validated and extended, patient-directed air pollution interventions may represent a novel therapeutic strategy to improve outcomes and quality of life. One could envision an approach where HF patients at increased risk could use filter interventions in home air systems and/or mask filters in the community during high-risk exposure periods. Importantly, the observed adverse effects related to short-term air pollution exposure may also provide broader insights into the overall pathophysiological abnormalities in HF (e.g., acute alteration in endothelial function). Further research investigating the effects of environmental stressors on HF patients is warranted to improve scientific understanding and promote population health.

REPRINT REQUESTS AND CORRESPONDENCE: Dr. Robert Mentz, Division of Cardiology, Duke University Medical Center, 2301 Erwin Road, DCRI, PO Box 17969, Durham, North Carolina 27715. E-mail: robert.mentz@duke.edu.

JACC: HEART FAILURE VOL. 4, NO. 1, 2016
JANUARY 2016:65–7

REFERENCES

1. Gerber Y, Weston SA, Redfield MM, et al. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. JAMA Intern Med 2015;175:996–1004.

2. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. J Am Coll Cardiol 2014;63:1123–33.

3. Brook RD, Rajagopalan S, Pope CA 3rd, et al. Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: an update to the scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2010; 121:2331–78.

4. Miller KA, Siscovick DS, Sheppard L, et al. Long-term exposure to air pollution and incidence of cardiovascular events in women. N Engl J Med 2007;356:447–58.

5. Haley VB, Talbot TO, Felton HD. Surveillance of the short-term impact of fine particle air pollution on cardiovascular disease hospitalizations in New York State. Environ Health 2009; 8:42.

6. Dominici F, Peng RD, Bell ML, et al. Fine particulate air pollution and hospital admission for cardiovascular and respiratory diseases. JAMA 2006;295:1127–34.

7. Shah AS, Langrish JP, Nair H, et al. Global association of air pollution and heart failure: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2013;382:1039–48.

8. Vieira JL, Guimaraes GV, de Andre PA, Cruz FD, Nascimento Saldiva PH, Bocchi EA. Respiratory filter reduces the cardiovascular effects associated with diesel exhaust exposure: a randomized, prospective, double-blind, controlled study of heart failure (FILTER-HF Trial). J Am Coll Cardiol HF 2016;4:55–64.

9. World Health Organization. Air quality guideliness for particulate matter, ozone, nitrogen dioxide and sulfur dioxide. Available at: http://www.who.int/phe/health_topics/outdoorair/outdoorair_aqg/en/. Accessed November 13, 2015.

10. US EPA. AirNow Program. Available at: http://www.AirNow.gov. Accessed November 13, 2015.

11. Beijing US Embassy. Real-time Air Quality Index. Available at: http://aqicn.org/city/beijing/us-embassy/. Accessed November 13, 2015.

12. S. Bernardo-Centro, São Paulo. Real-time Air Quality Index. Available at: http://aqicn.org/city/brazil/sao-paulo/s.bernardo-centro/. Accessed November 13, 2015.

13. Celermajer DS, Adams MR, Clarkson P, et al. Passive smoking and impaired endothelium-dependent arterial dilatation in healthy young adults. N Eng J Med 1996;334:150–5.

14. Moerland M, Kales AJ, Schrier L, van Dongen MG, Bradnock D, Burggraaf J. Evaluation of the EndoPAT as a Tool to assess endothelial function. Int J Vasc Med 2012;2012:904141.

15. Felker GM, Ahmad T, Anstrom KJ, et al. Rationale and design of the GUIDE-IT study: Guiding Evidence Based Therapy Using Biomarker Intensified Treatment in Heart Failure. J Am Coll Cardiol HF 2014;2:457–65.

16. Ahmad T, Fiuzat M, Neely B, et al. Biomarkers of myocardial stress and fibrosis as predictors of mode of death in patients with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol HF 2014; 2:260–8.

17. Lee IM, Tsai SS, Ho CK, Chiu HF, Wu TN, Yang CY. Air pollution and hospital admissions for congestive heart failure: are there potentially sensitive groups? Environ Res 2008;108:348–53.

KEY WORDS air pollution, endothelium, heart failure

APÊNDICE E – Reportagem publicada na página do *Medscape*

Edition: English Français Deutsch

Medscape TRANSPLANTATION

MISSING SOMETHING?

Don't miss the latest on treatment options and expert insights from Industry.

START HERE

Heartwire from Medscape

Filter Mask Might Lessen Diesel-Fume Cardiotoxicity in Heart Failure, Says Pilot Study

Pam Harrison

January 04, 2016

1 comment Print Email

RELATED LINKS

Long-term Air Pollution Ups Risk of CVD: European Study

Air Pollution and Heart Failure

Diesel filters

My Alerts

Click the topic below to receive emails when new articles are available.

Add "Heart Failure (HF)"

RELATED DRUGS & DISEASES

Heart Failure

Pediatric Congestive Heart Failure

Diuretics and Heart Failure

SÃO PAULO, BRAZIL — Use of a simple filtration mask could attenuate the adverse endothelial effects and rises in natriuretic peptides caused by some forms of air pollution in patients with heart failure, suggests a small randomized controlled pilot trial[1].

The test of such a mask against the controlled delivery of diesel exhaust, exposure to which is prevalent around the world, point to a possible important public-health role for filtration masks, "especially in this highly susceptible population," write the authors, led by Dr Jefferson Vieira (University of São Paulo Medical School, Brazil). Their report was published in the January 2016 issue of *JACC: Heart Failure*.

In their double-blind crossover study, called FILTER-HF, 26 patients with heart failure and 15 subjects without heart failure were all exposed to clean air from compressed cylinders; unfiltered diesel exhaust diluted to a 300-mg/m^3 concentration of $PM_{2.5}$ (particulate matter <2.5 µm in aerodynamic diameter); and the same diesel exhaust that had passed through a respiratory filter.

In the heart-failure patients, exposure to diesel exhaust worsened their reactive hyperemia index (RHi), a measure of endothelial function, by 21% compared with clean air exposure (P=0.002). Wearing the mask during exposure to diesel exhaust in turn improved the RHi by 20% compared with being exposed to diesel exhaust without the mask (P=0.019).

In contrast, no significant association was seen between exposure to diesel exhaust and changes in the RHi values in non–heart-failure controls.

Exposure to diesel exhaust among the heart-failure patients also increased levels of B-type natriuretic peptide (BNP) by 41.5% compared with exposure to clean air (P=0.004). The mask subsequently reduced BNP by 33.8% during diesel-exhaust exposure.

Potential of "Widespread Use of Filters" in HF Patients

"To our knowledge, this trial is the first to show that a filter can reduce both endothelial dysfunction and BNP increases in patients with heart failure during diesel-exhaust exposure," state Vieira and colleagues. "Given these potential benefits, the widespread use of filters in patients with heart failure exposed to traffic-derived air pollution may have beneficial public-health effects and reduce the burden of heart failure."

In an accompanying editorial[2], Drs Robert Mentz and Emily O'Brien (Duke Clinical Research Institute, Durham, NC) say that the current study provides important exploratory data to support further investigation into the mechanisms by which air pollution affects heart-failure patients.

In an email to heartwire from Medscape, Mentz said the findings also "provide important preliminary

MISSING SOMETHING?

Don't miss the latest on treatment options and expert insights from Industry.

START HERE

MOST POPULAR ARTICLES

According to TRANSPLANT PHYSICIANS

1. ACP Pushes for More Generic Drug Use
2. Rituximab Emerging as New Option for Membranous Nephropathy
3. Breast Tomosynthesis Outperforms Standard Mammography
4. Uterus Transplant: First US Clinical Trial Begins
5. Do Physicians Use Marijuana?

VIEW MORE

Discover new treatment options, trends, and technologies

You're invited to view these innovative programs from Industry

READ MORE

insights into how air pollution may lead to adverse effects in heart-failure patients and suggest that a filter intervention may potentially mitigate these negative effects."

Most of the study's 26 patients with heart failure had nonischemic cardiomyopathy; their mean ejection fraction was 30.3%. All were on optimal medical therapy. They and the 15 matched controls were exposed in random order to the three clean and polluted air environments each for 15 minutes at rest plus 6 minutes while walking.

During controlled pollution exposure to diesel exhaust, the mean $PM_{2.5}$ concentration was 325 µg/m^3. During exposure to the same polluted air through a filtration mask, the $PM_{2.5}$ concentration was significantly reduced to 25 µg/m^3 (P<0.001).

Compared with clean air, diesel exposure decreased the 6-minute walk distance in both the heart-failure and the control group; but filtration of the exhaust air did not improve 6-minute walking distances in either group.

"Patient-Directed Air Pollution Interventions"

The current findings, said Mentz, "lay the foundation for future work to assess the value of filter interventions to improve clinical outcomes in heart-failure patients exposed to air pollution."

Mentz and O'Brien also point out that future studies are needed to assess subpopulations that are at the greatest risk from exposure to air pollution. However, "If the present findings are validated and extended, patient-directed air-pollution interventions may represent a novel therapeutic strategy to improve outcomes and quality of life."

The authors had no relevant financial relationships. Mentz discloses receiving research support from the National Institutes of Health; O'Brien reports no relevant financial relationships.

APÊNDICE F – Reportagem publicada na página da FAPESP

Agência FAPESP

Máscara respiratória reduz os efeitos da poluição no coração

26 de fevereiro de 2016

Elton Alisson | Agência FAPESP – As máscaras com filtro respiratório – corriqueiramente usadas em países como China e Japão – podem também auxiliar pessoas com insuficiência cardíaca a minimizar os impactos da poluição no coração quando circulam em horários de pico de trânsito em cidades como São Paulo.

No caso de pessoas saudáveis, o uso da máscara de proteção pode contribuir para reduzir os riscos de desenvolverem doenças cardiovasculares.

As constatações são de um estudo realizado por pesquisadores do Núcleo de Insuficiência Cardíaca do Instituto do Coração (Incor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

Resultado de uma **pesquisa** realizada com apoio da FAPESP, as descobertas foram descritas em um artigo publicado na edição de janeiro da revista *JAAC: Heart Failure* e destacadas no editorial da publicação, da American College of Cardiology (ACC).

"O estudo mostra, pela primeira vez, a possibilidade de intervir de forma simples, barata e eficiente em uma situação de risco para pacientes com insuficiência cardíaca pela exposição à poluição do ar pelo tráfego de veículos nas cidades", disse Edimar Alcides Bocchi, diretor do Núcleo de Insuficiência Cardíaca do Incor e coordenador do projeto, à **Agência FAPESP**.

"Essa medida de intervenção pode ter efeitos benéficos na saúde pública e reduzir a mortalidade causada por doenças cardiovasculares", estimou o pesquisador, que também é professor do Departamento de Cardiopneumologia da FMUSP.

De acordo com Bocchi, a poluição atmosférica gerada pelo tráfego de automóveis passou a ser

considerada recentemente como um fator de risco para o desenvolvimento de doenças coronárias e eventos cardiovasculares adversos, como isquemia e infarto agudo do miocárdio, pela capacidade do material particulado fino tóxico expelido pelos veículos penetrar nas vias aéreas.

A maior parte dos estudos realizados até então, contudo, foi voltado a avaliar os efeitos da poluição do ar em pacientes que sofreram infarto do miocárdio, diabetes e síndrome metabólica.

Ainda não tinham sido realizados estudos com pacientes em outras condições cardiovasculares, como os com insuficiência cardíaca – caracterizada pela incapacidade do coração de bombear sangue em volumes adequados para atender às necessidades de oxigênio e nutrientes do organismo.

A fim de avaliar os efeitos da poluição em pacientes nessa condição, que representa 10,8% das causas de mortes no Brasil e o principal fator de internação por doenças cardiorrespiratórias no Sistema Único de Saúde (SUS), os pesquisadores fizeram um estudo em que expuseram à poluição controlada 26 pacientes com insuficiência cardíaca atendidos pelo Núcleo de Insuficiência Cardíaca do Incor e 15 voluntários sem doenças cardiovasculares.

Os participantes do estudo, realizado em colaboração com o Laboratório de Poluição Experimental da FMUSP, foram expostos a três níveis diferentes de qualidade do ar em repouso (durante 15 minutos) e caminhando sobre uma esteira durante seis minutos a uma velocidade fácil, mas moderadamente cansativa.

Em um primeiro experimento, eles receberam diretamente por meio de um bocal ar puro obtido a partir de cilindros de ar comprimido.

Já no segundo experimento foram expostos a ar poluído não filtrado, obtido a partir de uma mistura de ar puro com gases do escapamento de um motor a diesel com concentração de material particulado de 300 microgramas por metro cúbico – equivalente à metade da concentração de material particulado no ar em São Paulo durante a maior parte do ano, conforme medições feitas pela Companhia Ambiental do Estado de São Paulo (Cetesb).

No terceiro experimento os participantes inalaram ar poluído, mas protegidos por uma máscara com filtro respiratório, como as usadas por profissionais da área da saúde e comercializadas em farmácias.

Durante os três experimentos os pesquisadores avaliaram a função endotelial – a dilatação dos vasos sanguíneos mediada por uma camada de células (o endotélio) que reveste a parte interna dos vasos e responsável pelo equilíbrio vascular e a coagulação sanguínea –, a variabilidade da frequência cardíaca e marcadores biológicos, como o BNP (sigla em inglês de Peptídeo Natriurético tipo-B), dos participantes.

Os resultados das análises dos três experimentos indicaram que a exposição ao ar poluído provocou um aumento do BNP – que é um hormônio produzido no miocárdio (músculo cardíaco) dos átrios e ventrículos que auxilia o coração a bombear melhor o sangue e um indicador de insuficiência cardíaca – e piorou a função endotelial dos participantes do estudo.

Em contrapartida, o uso da máscara com filtro respiratório ao inalar ar poluído causou uma diminuição da dosagem de BNP e melhora na função endotelial.

"A descoberta de que o uso da máscara com filtro ao ser exposto ao ar poluído diminuiu a concentração de BNP nos pacientes em um curto período de duração dos experimentos nos surpreendeu", afirmou Jefferson Luís Vieira, autor do estudo realizado durante sua pesquisa de doutorado orientada por Bocchi.

"A concentração de BNP dos pacientes subiu significativamente durante os 21 minutos de exposição ao ar poluído e caiu para a mesma faixa basal [*sem inalação do ar poluído*] quando foi usada a máscara com filtro", afirmou Vieira, que é o primeiro autor do artigo.

Solução barata

De acordo com os pesquisadores, os resultados do estudo sugerem que o uso da máscara com filtro pode ser especialmente benéfico para pessoas com insuficiência cardíaca expostas de forma recorrente à poluição do ar por automóveis, como motoristas de ônibus, taxistas, agentes de trânsito, policiais e frentistas.

Mas, além desse grupo, também pode beneficiar pessoas que não têm insuficiência cardíaca pelo fato de a máscara com filtro proteger contra a disfunção endotelial, considerada um fator de risco para o desenvolvimento de doenças coronarianas.

"A máscara com filtro pode ser uma solução muito barata para prevenir o desenvolvimento de insuficiência cardíaca, que é uma doença que está se tornando cada vez mais cara para ser tratada, uma vez que os pacientes são internados várias vezes, requerem terapias que permitem uma sobrevida de, no máximo, oito anos e soluções custosas, como transplantes ou dispositivos de assistência cardíaca mecânicos", disse Bocchi.

O artigo *"Respiratory filter reduces the cardiovascular effects associated with diesel exhaust exposure – a randomized, prospective, double-blind, controlled study of heart failure: the filter-HF trial"* (doi: 10.1016/j.jchf.2015.07.018), de Vieira e outros, pode ser lido por assinantes da revista *JAAC: Heart Failure* em **http://heartfailure.onlinejacc.org/article.aspx?articleID=2479141**.

APÊNDICE G – Carta ao editor (aceita para publicação na próxima edição do *JACC: Heart Failure*)

Basil M. RuDusky M.D.

15 Public Square Suite 208

Wilkes Barre, Pa 18701

(570)788-8825

Pmd3@epix.net

Sole/Author

No Conflict of Interest

Bad Air Revisited

The benefits of a respiratory filter researched by Vieira et al, (1) and the constructive editorial by Mentz and O'Brien (2) enhance the attention that has been given to the cardiovascular effects of air pollution.

In the eligibility criteria, patients with "uncontrolled arrhythmia or hypertension" were excluded from the study. Does this mean the blood pressure recorded during the initial pre-study evaluation and history? Importantly, what were the cutoff points of systolic and diastolic pressures considered to be uncontrolled? The medication utilized in the treatment of hypertension and heart failure are often similar. Is it possible that specific end-points and results could be influenced by the individual therapeutic programs? This may have significance since the authors noted that diesel exhaust had no effect on heart rate variability. This is in contrast to the recent study by Lee et al, (3) which concluded that exposure to ambient fine particulate matter produced remarkably sudden acute changes in nocturnal heart rate variability in patients without known heart disease. A micron is a unit of length equal to one-millionth (10 to the minus 6) of a meter. Coarse particles are those considered to be greater than 2.5 microns and fine particles are 2.5 microns or less. Micro filters can (presumably) remove particulate matter from 5 to 2 microns in diameter. Initial studies

(epidemiologic and clinical research) focused their attention on the respiratory and pulmonary effects of particulate matter, gases and fumes. These studies were unanimous as to the positive causation of lung cancer, various inflammatory diseases of the entire respiratory system, and additional consideration of less well-defined conditions such as leukemia, birth defects, reproductive problems, hormonal dysfunction, alterations in natural immune defense mechanisms, mutations in chromosomes and damage to DNA. It became evident that air pollution contributed to excesses of morbidity and subsequent mortality, and that toxic-induced pathophysiologic cardiovascular effects were responsible for these excesses. These include angina pectoris, cardiac arrhythmia, myocardial infarction, progression of atherosclerosis, strokes, heart failure, and sudden cardiac death (4). Ambient air also contains ozone, carbon monoxide, sulfur oxide, nitrogen oxide, hydrocarbons, carbon dioxide, methane, various dusts and pollens and numerous other chemical pollutants. Unbridled diesel fumes are one of the most toxic substances on earth, injurious to animal and plant life as well as all ecologic aspects of the environment. Some manufacturers state that their present diesel engines are "clean," but confirmatory studies are sparse or non-existent. Over 15 years ago, the California Environmental Protection Agency noted that

diesel exhaust (spent diesel fumes) contain over 40 toxic contaminants, all significantly harmful, individually and more-so in combination.

A personal quest, which began three decades ago, eventually resulted in the placement of recirculation air systems in automobiles and the eventual addition of ventilation filters (5). Recirculation systems shut off external air from entering the vehicle and filtration systems capture ambient air particulates and to some extent, diminish incoming fumes and odors. Both are necessary in order to decrease the harmful effects to the occupants of motor vehicles. Presently both systems need improvement.

Automobile manufacturers should be required to state the type of filter used in the vehicle as well as the performance of the filter in terms of particle size and effectiveness in fume and odor removal.

What else can the public (whether healthy or afflicted with certain diseases) do besides using personal respiratory filters? When applicable the avoidance of outdoor jogging especially in known or expected areas of excess air pollution, and utilization of indoor air "purification" systems. Importantly, do not buy an automobile without a ventilation filter, sometimes called in-cabin air filters. Preferably (cost-related) buy the car that has the

filter utilizing activated charcoal, carbon, carbonite, grape seed, etc., which add additional cleansing of the in-coming air.

Hopefully, these recommendations will provide additional personal protection as afforded by the study of Vieira et al and commentary by Mentz and O'Brien.

References

1. Vieira J L, Guimaraes GV, deAndre DA, et al. Respiratory filter reduces the cardiovascular effects associated with diesel exhaust exposure. J AM Coll Cardiology HF 2016; 4: 55-64.

2. Mentz RJ, O'Brien EC. Air pollution in patients with heart failure. J Am Coll Cardiol HF 2016; 4:65-67.

3. Lee MS, Eum KD, Rodrigues EG, et al. Effects of personal exposure to ambient fine particulate matter on acute change in nocturnal heart rate variability in subjects without overt heart disease. Am J Cardiol 2016; 117: 151-156.

4. Brook RD, Rajagopalan S, Pope CA, et al. Particulate matter air pollution and cardiovascular disease. Circulation 2010; 121: 2331-2378.

5. RuDusky BM. Your car can be hazardous to your health. Bloomington In: Author House, 2002: 35-73.

APÊNDICE H – Resposta à carta ao editor (aceita para publicação na próxima edição do *JACC: Heart Failure*)

Bad Air Revisited – Response Letter

Jefferson L Vieira, MD
Guilherme V Guimarães, PhD
Edimar A Bocchi, MD, PhD

Heart Failure Department, Heart Institute (InCor), University of Sao Paulo Medical School, Sao Paulo, Brazil

Tel: 55 11 20617512 / 55 11 988133085 Fax: 55 11 20617518
E-mail: jefvieira@yahoo.com.br

No Conflict of Interest

Bad Air Revisited – Response Letter

We thank Dr. RuDusky for taking an interest in our work. Our study was intended to address the role of a respiratory filter intervention during controlled pollution exposure in patients with heart failure (HF). In 2007 HF was associated with 39.4% of all hospitalizations due to cardiovascular diseases in Brazil, and it may be responsible for 6.3% of all causes of deaths in South America (1). Regarding hypertension, it is a leading risk factor for cardiovascular disease and a significant cause of morbidity and mortality as long as it remains uncontrolled (2). A large body of evidence indicates that patients with hypertension are characterized by endothelial dysfunction (3). We excluded volunteers with uncontrolled hypertension because it could play an important role as a confounder and selection bias, especially in a small sample of patients with HF. Blood pressure (BP) was recorded during the initial pre-study evaluation and history and also at the beginning of each session. Uncontrolled hypertension was defined as an average SBP ≥140

mmHg or an average DBP ≥90 mmHg, among those with diagnosed hypertension and currently using BP–lowering medication. As outlined in the manuscript, patients with HF were under optimal medical therapy and two volunteers from the control group were under beta-blocker therapy.

Although our neutral findings on heart rate variability (HRV) could be explained by the optimal beta-blocker therapy in the HF group, it is noteworthy that DE also did not affect HRV in the control group. This suggests that the use of cardiovascular therapies might not be the primary explanation for the absence of an effect of air pollution on autonomic function. There are several methodological differences between the recent study by Lee et al (4) and ours that can explain these contradictory findings. They assessed lagged nocturnal effects of PM2.5, while we conducted an experimental short-term study with controlled DE-exposure that provided a precisely defined PM2.5 concentration in a regulated environment. We can't state whether longer-term air pollution exposure could affect the HRV in optimized treated HF patients. The epidemiologic association between air pollution exposures and exacerbation of cardiovascular disease is well established, yet the mechanisms underlying the increased risk of cardiovascular events are incompletely understood. Increasing concern relating to the health effects of air pollution has led many individuals to use facemasks to reduce personal exposure (5). There is therefore a need to consider approaches that can reduce ambient air pollution exposure on both a societal and a personal level. Reduction of traffic emissions involves economic and political difficulties. The pioneering demonstration that a

simple filter intervention can reduce the adverse effects of pollution in patients with HF could provide an inexpensive strategy for preventing HF decompensation. Given the worldwide prevalence of exposure to traffic-related air pollution, we could speculate that patients with uncontrolled hypertension might benefit from the filter intervention as well.

1. Bocchi EA, Arias A, Verdejo H et al. The reality of heart failure in Latin America. J Am Coll Cardiol 2013;62:949-58.
2. Sakhuja A, Textor SC, Taler SJ. Uncontrolled hypertension by the 2014 evidence-based guideline: results from NHANES 2011-2012. J Hypertens 2015;33:644-51; discussion 652.
3. Gkaliagkousi E, Gavriilaki E, Triantafyllou A, Douma S. Clinical Significance of Endothelial Dysfunction in Essential Hypertension. Curr Hypertens Rep 2015;17:85.
4. Lee MS, Eum KD, Rodrigues EG et al. Effects of Personal Exposure to Ambient Fine Particulate Matter on Acute Change in Nocturnal Heart Rate Variability in Subjects Without Overt Heart Disease. Am J Cardiol 2016;117:151-6.
5. Langrish JP, Mills NL, Chan JK et al. Beneficial cardiovascular effects of reducing exposure to particulate air pollution with a simple facemask. Part Fibre Toxicol 2009;6:8 [E-pub ahead of print], doi:101186/1743- 8977-6-8.