

POLUIÇÃO DO AR: UM FATOR DE RISCO EMERGENTE PARA DOENÇAS CARDIOVASCULARES

Ana Luiza Medeiros Vasconcelos Lima;
Cristiane Teixeira de Resende;
Flávio Moreira Figueredo; Jéssica Wöehl;
Letícia Muruci Ribeiro;
Monize Aparecida Gonçalves do Nascimento;
Rosangela Pereira Gomes;
Vicente Henrique Sansana;
José Coutinho do Rego Neto;
Flaviane Milhomens Leite

Resumo A poluição ambiental é um dos principais desafios de saúde pública do século XXI, com um impacto significativo sobre o sistema cardiovascular. Estudos demonstram que a exposição a poluentes atmosféricos, como material particulado (MP), óxidos de nitrogênio (NOx) e ozônio (O₃), está associada a um aumento na morbidade e mortalidade cardiovascular. O material particulado, especialmente o MP_{2.5}, pode penetrar profundamente nos pulmões e entrar na corrente sanguínea, provocando inflamação sistêmica, estresse oxidativo e disfunção endotelial, fatores que contribuem para a aterosclerose e eventos cardiovasculares agudos, como infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral. Além disso, a poluição do ar afeta populações vulneráveis, como idosos e indivíduos com doenças pré-existentes, exacerbando condições como hipertensão e insuficiência cardíaca. A interação entre poluentes e fatores de risco cardiovascular, como obesidade e diabetes, amplifica os efeitos adversos da poluição no coração e nos vasos sanguíneos. Medidas para reduzir a exposição a poluentes, como políticas de controle da qualidade do ar, são cruciais para mitigar esses riscos. É preciso estar cientes das implicações da poluição ambiental na saúde cardiovascular e considerar esses fatores em suas práticas clínicas. A conscientização e a educação dos pacientes sobre os riscos da poluição do ar, bem como a promoção de intervenções para minimizar a exposição, são fundamentais. A pesquisa contínua é necessária para entender melhor os mecanismos subjacentes e desenvolver estratégias de prevenção eficazes. Em suma, a poluição ambiental representa uma ameaça significativa à saúde cardiovascular, exigindo uma abordagem multidisciplinar para enfrentar esse problema de saúde pública.

Palavras-chave: Poluição do ar. Doenças cardiovasculares. Material particulado. Inflamação sistêmica. Saúde pública

1. INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCVs) incluem insuficiência cardíaca (IC), hipertensão, arritmia, doença arterial coronariana (DAC) e acidente vascular cerebral (AVC), que são classificadas como doenças não transmissíveis. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou que, em 2030, 80% das mortes anuais em todo o mundo serão decorrentes de doenças não transmissíveis¹. O maior número de mortes, correspondente às doenças não transmissíveis, é causado por DCVs. Dados do Global Burden of Diseases (GBD) mostraram um aumento de 30% nas DCVs em 2019 em comparação com 1990, e espera-se que isso aumente o peso dos custos econômicos globais em US\$ 47 trilhões, nos próximos 20 anos².

A poluição ambiental é uma das principais – e mais ignoradas – causas de DCVs, em comparação com doenças na população em geral, sendo necessário priorizar os estudos sobre seus efeitos de longo prazo na saúde, por meio de uma perspectiva de exposição múltipla denominada exposoma³. Nesse caso, o exposoma de um indivíduo é caracterizado por riscos ambientais externos, estilo de vida, situação socioeconômica como um todo. Seu conceito foi criado para abordar as condições de exposição múltipla, definidas pelo impacto dos ambientes natural, pessoal e social na saúde⁴.

A industrialização e a urbanização geraram poluentes atmosféricos antropogênicos que alteram a natureza e a composição da poluição do ar, projetando-a como uma grande preocupação de saúde pública. Os componentes dos poluentes atmosféricos surgem de reações químicas complexas e não podem ser classificados com base na massa, tamanho ou química

da superfície. Os poluentes atmosféricos são geralmente poluentes gasosos – ozônio, óxido de nitrogênio, óxido de enxofre e monóxido de carbono³. A exposição crônica a esses componentes compromete a expectativa de vida e aumenta as chances de DCV. O material particulado é uma mistura de partículas de tamanhos diferentes, com diferentes composições, fontes e efeitos biológicos, e são caracterizados como produtos orgânicos da combustão de combustível, água, matéria inorgânica e metais pesados⁵.

O material particulado com um diâmetro de 0,1 µm é conhecido como partículas ultrafinas e tem mais números de partículas, uma maior relação superfície-massa, uma superfície reativa e alta solubilidade. Essas características contribuem para uma maior potência em relação à capacidade cardiovascular tóxica, aumentando a penetração alveolar, os danos aos órgãos e circulação sistêmica. Matéria particulada com diâmetro de 2,5 µm (MP 2,5) é gerada pela combustão de combustível, escapamentos de veículos e processos industriais⁶. O estudo de Bevan et al⁷ revelou que a exposição a MP 2,5 aumenta o risco de hipertensão, arritmias, disfunção endotelial, coagulação, trombose e aterosclerose. A exposição de curto prazo pode desencadear ruptura de placa e causar infarto do miocárdio (IM), enquanto a exposição de longo prazo leva à aterosclerose. Aumentos recentes em incêndios florestais ao redor do mundo aumentaram a liberação de MP 2,5 no ar, afetando países como China e Índia.

Segundo o relatório de Jones et al⁸, os casos de incêndios florestais aumentaram devido a MP 2,5 gerado. Quando gerado por incêndios florestais, a MP 2,5 difere do ar ambiente e apresenta poluentes gasosos, que são produtos da combustão incompleta de açúcar, lignina, sais inorgânicos, resinas e ceras. A exposição a MP 2,5 em incêndios florestais está relacionada a infarto do miocárdio, IM, AVC e hipertensão. O aumento de sua ocorrência está surgindo como ameaças à saúde cardíaca.

As mudanças climáticas e as mudanças de temperatura também causam um impacto direto na saúde cardiovascular. As mudanças climáticas provocam inundações frequentes, furacões, secas, condições climáticas extremas e a presença de mofo e pólen no ar, que afetam a saúde cardiovascular humana. Porém, as temperaturas extremas foram identificadas como um dos efeitos mais desafiadores e diretos das mudanças climáticas^{9,10}. Em seu estudo, Liu et al¹¹ identificaram que um aumento de 1° C na temperatura está associado a um aumento de 0,5% nas paradas cardíacas e doenças relacionadas. Um estudo, conduzido em 567 cidades em 27 países, encontrou uma correlação de 99% entre aumentos na temperatura e umidade e aumento na ocorrência de doenças cardíacas isquêmicas (DCI), AVC e IC¹².

O clima frio extremo está relacionado à hospitalização causada por DCV, risco de morte e mortalidade. A exposição a altas temperaturas eleva a temperatura corporal central, a desidratação, a ativação das células endoteliais, a frequência cardíaca e a ativação simpática em comparação com a temperatura fria extrema, o que leva à vasoconstrição, pressão alta e distúrbios eletrofisiológicos¹³. Adultos acima de 65 anos são os mais afetados pela mudança extrema de temperatura. Na presença de risco pré-existent, como diabetes, obesidade e hipertensão, eles apresentam maior risco de DCVs¹⁰.

Produtos químicos amplamente utilizados, as substâncias perfluoroalquil e polifluoroalquil (PFASs) são absorvidas por via oral, nasal e dérmica e depositadas nos rins, sangue e fígado, mas não são metabolizadas¹⁴. Os humanos são expostos aos PFASs por meio de água, alimentos, poeira doméstica, ar interno e ambiente e materiais que contêm PFASs. Suas versões mais recentes são muito utilizadas e encontradas em concentrações mais altas no soro, pois os riscos à saúde associados não são claros¹⁵. A presença elevada de PFASs no soro desencadeia hiperlipidemia e ativa plaquetas e coagulação, juntamente com danos oxidativos, por meio de níveis aumentados de espécies reativas de oxigênio e estresse do retículo endoplasmático¹⁶. Considera-se que as PFASs aumentam a permeabilidade endotelial – fator conhecido para aterosclerose, AVC e doenças coronárias. Elas são responsáveis pela vasculotoxicidade direta e pelos efeitos inflamatórios, que estão diretamente ligados aos fatores de risco e à ocorrência de DCV¹⁷.

A American Heart Association (AHA) incluiu metais pesados como fatores de risco para DCV. Os humanos são expostos a metais por meio da ingestão e da poluição do ar. As partículas transportam chumbo, cádmio, arsênio, ferro, zinco e níquel¹⁸. Eles podem substituir elementos essenciais e criar estresse oxidativo ao formar espécies reativas de oxigênio. O estresse oxidativo pode resultar em peroxidação lipídica, estresse oxidativo, metabolismo lipídico perturbado e permeabilidade endotelial elevada, todos associados a riscos de DCV¹⁹.

A presença de metais pesados no sangue, mesmo em baixas concentrações, está relacionada à hipertensão e à obesidade. A presença de chumbo e mercúrio está associada ao aumento dos níveis de lipídios no sangue, enquanto o cádmio está relacionado ao aumento dos

níveis de proteína C-reativa, colesterol total e glóbulos brancos, resultando em aterosclerose. A presença de metais pesados em concentrações menores do que os padrões de segurança está relacionada a doenças coronárias e arteriais periféricas, além da hipertensão²⁰.

O aumento da mortalidade cardiovascular também é associado à poluição sonora no trânsito rodoviário²¹. Estimulações crônicas dos hormônios do estresse promovem hipertensão, hiperglicemia e hiperlipidemia – fatores de risco conhecidos para DCVs²². Estudos em roedores mostraram que a exposição crônica ao ruído causa hipertensão, relaxamento dependente do endotélio e inflamação vascular, devido a espécies reativas de oxigênio, e geram aterosclerose²³. A perturbação do sono é outro fator-chave na saúde cardiovascular comprometida. Assim como a perturbação do sono, a fragmentação do sono está relacionada à hematopoiese e aos monócitos circulantes que desenvolvem lesões ateroscleróticas²⁴.

O exposoma de um indivíduo tem relação com exposições físicas e ambientais, projetos urbanos pouco saudáveis, industrialização, mudanças climáticas, fisiológicas e fisiopatológicas, devido à exposição ao longo da vida a estressores ambientais, e deve ser avaliado²⁵. A exposição a múltiplos fatores, como poluição do ar, poluição luminosa e poluição sonora, ativa mecanismos patológicos. Isso desencadeia os fatores de risco de DCVs, incluindo estresse oxidativo, aumento do suprimento de células imunes e disfunção endotelial vascular²⁶. Estudos têm mostrado que estressores ambientais multi-hit são mais comuns, mas a totalidade dos estressores ambientais não pode ser avaliada ao longo da vida²⁷.

2. EVIDÊNCIAS EPIDEMIOLÓGICAS SOBRE POLUIÇÃO E DOENÇAS CARDIOVASCULARES

Vários estudos epidemiológicos correlacionaram a exposição a metais tóxicos com condições cardiovasculares patológicas. No Strong Heart Study, um grande estudo de coorte prospectivo de base populacional, a exposição de longo prazo ao cádmio foi avaliada por meio de seus níveis urinários em comunidades indígenas americanas. Esta análise destacou que altos níveis de cádmio urinário estavam associados ao aumento da mortalidade cardiovascular e da incidência de DCVs²⁸. Os níveis urinários de cádmio também foram positivamente correlacionados ao escore de infarto/lesão cardíaca e lesão miocárdica subclínica²⁹.

Em concordância, a análise de dados de Ujueta et al³⁰, em 33.994 indivíduos entre os períodos de 1988 a 1994, mostrou que os níveis urinários de cádmio estão linearmente associados ao escore de infarto/lesão cardíaca e lesão miocárdica subclínica, em uma população sem aterosclerose ou doença renal crônica. A exposição dependente da dose ao cádmio também promove doenças vasculares de baixa a alta gravidade, principalmente DAC e doença arterial periférica. A correlação entre cádmio e eventos de DCV também foi confirmada na população coreana, por meio de um estudo transversal em pessoas de 20 a 59 anos³¹.

Nesse estudo, os níveis sanguíneos de cádmio, que são mais elevados em fumantes em comparação aos não fumantes, foram associados a AVC e hipertensão³¹. As correlações entre exposição ao cádmio e eventos cardiovasculares são apoiadas pelo estudo populacional Malmö Diet and Cancer (MDC)³². Ao medir os níveis de cádmio no sangue, os autores provaram que o componente promove a vulnerabilidade da placa carotídea e, tanto como consequência direta quanto independentemente, promove AVC isquêmico³².

Tanto o cádmio quanto o chumbo no sangue foram associados ao aumento da incidência de hipertensão resistente, conforme demonstrado no estudo sobre dados do National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), de 1999 a 2018³³. Esses metais foram relacionados a alterações funcionais da atividade cardíaca³⁴. A exposição ambiental ao chumbo e ao cádmio e sua presença na urina foram positivamente associadas à disfunção ventricular esquerda sistólica, em uma população que vive em territórios contaminados por cádmio. Estudos independentes também relacionaram níveis sanguíneos de cádmio e chumbo à dislipidemia, o que poderia promover eventos aterogênicos e levar a um comprometimento cardiovascular^{35,36}.

No Estudo Healthy Volunteer Natural Relocation (HVNR)³⁷, vários componentes metálicos MP 2.5, incluindo chumbo e arsênio, foram ligados à variação na pressão arterial, especialmente pressão sistólica, diastólica e de pulso. Metais tóxicos podem também prejudicar as funções cardiovasculares por meio de um efeito indireto. O metilmercúrio é um composto metálico neurotóxico que pode estar envolvido na modulação da atividade cardíaca, pela regulação do sistema simpático e parassimpático, conforme dados de um estudo prospectivo de uma coorte de nascimentos. Os autores demonstram que a exposição ao metilmercúrio em níveis intrauterinos pode prejudicar a função cardiovascular durante a infância e a adolescência³⁸.

Esse comprometimento ocorre principalmente com a desregulação do sistema autonômico cardíaco, gerando consequências significativas na pressão arterial e na frequência

cardíaca. Eles demonstraram que o mercúrio pode participar de processos aterogênicos. A exposição crônica ao mercúrio tem sido associada a eventos patológicos cardiovasculares, como dislipidemia e IM agudo, por meio da análise do perfil lipídico e alterações genéticas em uma coorte de ribeirinhos da Amazônia³⁹.

O alumínio é um metal tóxico bem conhecido, que pode ter um efeito negativo no sistema cardiovascular, principalmente devido à superexposição ao trabalho⁴⁰⁻⁴². Um estudo, com trabalhadores de uma planta eletrolítica de alumínio na China, mediu as concentrações plasmáticas do metal por espectrometria de massa com plasma indutivamente acoplado e correlacionou essas medidas com a pressão arterial. Eles descobriram que a prevalência de hipertensão aumentou significativamente junto com os níveis plasmáticos de alumínio⁴³.

Um efeito adverso na função cardíaca e na contratilidade, após exposição crônica ao alumínio, foi detectado em um paciente de 20 anos sem histórico prévio de condições clínicas cardiovasculares, que desenvolveu taquicardia ventricular recorrente⁴⁴. Além disso, uma provável ligação entre a exposição ao alumínio e uma maior chance de mortalidade por DCV surgiu de um estudo em coortes de pacientes que trabalharam em mineradores de ouro ou expostos a fornos elétricos a arco^{45,46}.

Um crescente corpo de evidências liga a exposição ao antimônio a resultados adversos para a saúde. O antimônio, um metal tóxico comumente encontrado em emissões industriais, eletrônicos e retardantes de chama, tem sido cada vez mais investigado por seus potenciais riscos à saúde. A associação entre a exposição ao antimônio e as DCVs, conforme observado em estudos epidemiológicos, ressalta seu papel potencial no aumento de condições cardiovasculares, especialmente em populações com fatores de risco cardiovascular específicos⁴⁷.

Nesse contexto, o estudo de coorte de casos dinamarquês é significativo, pois se concentra em um subgrupo relativamente saudável – nunca fumantes –, isolando assim a exposição ao antimônio como um fator mais direto no desenvolvimento de IM agudo e IC. A tendência positiva entre as concentrações urinárias de antimônio e o aumento das taxas de IM agudo e IC fornece evidências convincentes de que esse metal pode contribuir para a fisiopatologia de DCVs específicas. Isso sugere que mesmo a exposição crônica de baixo nível ao antimônio ambiental pode ser considerada um risco⁴⁸. Além disso, a exposição ao antimônio e sua concentração na urina parecem estar associadas a um risco aumentado de morte por várias causas, incluindo DCVs⁴⁹.

Pouco se sabe sobre os efeitos do tungstênio na saúde. A exposição ao tungstênio pode ocorrer por meio da água potável, alimentos, poluição do ar e poeira interna⁵⁰. Seus níveis urinários podem estar associados à mortalidade por AVC⁵¹. Por meio de sua interação com o molibdênio, que desempenha um papel importante como cofator de várias enzimas celulares, o tungstênio pode aumentar a incidência de DCV, dependendo dos níveis de molibdênio⁵². Juntamente com o cádmio e o urânio, altos níveis de tungstênio urinário podem promover DCV incidente e risco de mortalidade por todas as causas⁵³.

3. MECANISMOS MOLECULARES E DOENÇAS CARDIOVASCULARES

Os mecanismos moleculares que fundamentam o comprometimento da DCV são principalmente relacionados a metais tóxicos, incluindo vários processos, como inflamação, estresse oxidativo, disfunção endotelial, modificação epigenética, alteração do metabolismo lipídico e cardiotoxicidade direta. O estresse oxidativo e a inflamação representam os principais e bem conhecidos mecanismos que são ativados nas células após a exposição a metais tóxicos⁵⁴.

A exposição crônica ao cádmio pode ativar processos patológicos, incluindo estresse oxidativo e inflamação. Os níveis urinários de cádmio foram positivamente associados a um aumento nos níveis de gama glutamil transferase, proteína C-reativa e fosfatase alcalina, biomarcadores conhecidos para estresse oxidativo e inflamação, promovendo assim várias doenças, incluindo DCV⁵⁵. Evidências experimentais sugerem que o mercúrio seja um importante contribuinte para danos por estresse oxidativo no sistema cardiovascular. A exposição aguda ao metal, após uma única injeção intraperitoneal em camundongos, determina uma redução de muitas enzimas, em termos de expressão e atividade, necessárias no metabolismo cardioprotetor do ácido araquidônico, como as da família Cyp450 e a epóxido hidrolase solúvel. O comprometimento dessas enzimas aumenta o risco cardiovascular⁵⁶.

Por outro lado, a avaliação de lipídios circulantes, estresse oxidativo e genotoxicidade, após exposição crônica a mercúrio em camundongos C57BL/6J selvagens e camundongos APOE knockout, indicou que animais APOE knockout exibiram pouco efeito. Porém, o mercúrio

contribui para alterações cromossômicas marcantes, aumento do estresse oxidativo e dislipidemia⁵⁷. Em relação à alteração do metabolismo lipídico devido a metais tóxicos, a exposição crônica a baixo cádmio em camundongos C57BL/6J pode alterar o perfil lipídico do miocárdio, promovendo a expressão de lipídios pró-inflamatórios, como ceramidas, e levando à inflamação miocárdica e danos morfológicos⁵⁸.

Um estudo prospectivo em uma população chinesa coletou dados de 2018 a 2019 no Hospital Popular de Shiyan, na província de Hubei, e descobriu que o cádmio urinário estava associado a um metabolismo lipídico alterado. Níveis reduzidos de HDL e risco elevado de dislipidemia foram encontrados. Além disso, o cádmio urinário foi relacionado a um locus CpG nomeado, que poderia mediar parcialmente o estado de dislipidemia promovido pelo metal⁵⁹.

A disfunção endotelial é um dos mecanismos iniciadores que podem levar à aterosclerose. Evidências conectam metais tóxicos à disfunção endotelial. Os marcadores desse processo são representados por moléculas de adesão celular solúveis no plasma, como sVCAM-I e sICAM-I, também relacionadas a danos e doenças cardiovasculares^{60,61}. Um estudo conduzido em Kosovo, em uma população de 1985 a 1998, avaliou os níveis sanguíneos de chumbo e os correlacionou à pressão arterial e aos marcadores de disfunção endotelial. O estudo encontrou uma associação significativa entre a exposição simultânea ao chumbo e os níveis de sVCAM-1 em homens, enquanto em mulheres, houve uma correlação entre a exposição simultânea ao chumbo e os níveis de sICAM-1⁶².

Da mesma forma, o arsênio surgiu como um metal tóxico capaz de desempenhar um papel na disfunção endotelial. Os efeitos da exposição prolongada ao arsênio da água potável podem promover inflamação vascular e disfunção endotelial, conforme indicado por aumentos dependentes do tempo em sICAM-I e sVCAM-I, o que sugere um mecanismo potencial para a associação entre exposição ao arsênio e DCV⁶³. Outro estudo mostrou que o arsênio pode induzir dano celular endotelial, por meio da ativação da autofagia⁶⁴.

De fato, o arsênio regula positivamente a autofagia no endotélio do arco aórtico do rato, ativando AMPK α na disfunção endotelial induzida por arsênio pela regulação de mTORC1/p70S6K/ULK1. Metais tóxicos em MP 2,5 também podem causar dano endotelial, promover a mobilização de células progenitoras endoteliais da medula óssea para o sangue periférico e inibir eventos de sinalização desencadeados pelo VEGF⁶⁵.

A cardiotoxicidade, relacionada ao comprometimento morfológico e funcional do coração, tem sido associada principalmente ao cádmio e ao chumbo. Os mecanismos moleculares subjacentes são diversos. No sistema cardíaco de camundongos, a exposição ao cádmio leva ao comprometimento morfológico do miocárdio, que está relacionado a sarcômeros e miofibrilas danificados⁶⁶. Além disso, a exposição ao cádmio gera um aumento da expressão de metaloproteinases (MMP) 2 e 14, que podem promover fibrose miocárdica e necrose focal. No sistema arterial, o cádmio danifica o endotélio e a média da aorta e reduz a viabilidade das células musculares lisas da aorta humana. Outra evidência de um estudo in vivo indica que a exposição ao cádmio promove alteração da estrutura cardíaca e reduz a fração de ejeção do ventrículo esquerdo e o encurtamento fracionário em corações masculinos⁶⁷.

Para entender esse fenômeno, observando cardiomiócitos isolados, foi demonstrado que o cádmio induziu alteração no uso de Ca²⁺ pelos cardiomiócitos e diminuiu a expressão de SERCA2a e a fosforilação de PLB. Os mecanismos cardiotoxícos são iniciados também pelo chumbo, mas por meio de processos diferentes. Foi demonstrado que a exposição ao chumbo em camundongos promove lesão miocárdica precoce, ativando o processo de desgranulação no neutrófilo, conforme indicado pelo aumento dos níveis de mieloperoxidase e elastase de neutrófilos no soro de camundongos expostos ao chumbo, assim como o aumento de neutrófilos no sobrenadante extracelular após a exposição⁶⁸.

Além disso, um estudo em camundongos indica que a exposição a baixas doses de chumbo, no início da vida, tem efeitos negativos significativos e duradouros na estrutura miocárdica e na função mitocondrial⁶⁹. Esse dano representa um risco persistente para camundongos expostos, também na idade adulta, levando a uma predisposição para o desenvolvimento de DCVs, como a IC induzida por AngII. Efeitos cardiotoxícos significativos foram encontrados em modelos experimentais expostos ao alumínio. Em ratos, a exposição ao alumínio induz alterações histológicas, como fibrose cardíaca com focos de necrose ao redor dos vasos e desarranjo do núcleo dos cardiomiócitos, que também prejudicam a função contrátil, conforme indicado por alterações no eletrocardiograma (ECG)⁷⁰. Importante mencionar que níveis aumentados de colesterol total circulante, triglicerídeos e colesterol LDL também foram associados à exposição ao alumínio, por três semanas, em camundongos albinos⁷¹.

Além do efeito cardiotoxico, existem algumas alterações epigenéticas que poderiam ativar vias patológicas relacionadas a eventos cardiovasculares. Essas alterações poderiam ser promovidas por alguns metais tóxicos. A metilação do DNA poderia ser analisada para encontrar características epigenéticas, que poderiam estar relacionadas a alguns eventos patológicos ou, no caso de metais tóxicos, à exposição a esses metais e seu risco consecutivo de eventos cardiovasculares. Por exemplo, dados de metilação do DNA em todo o genoma do Strong Heart Study (1989-199) foram estudados, encontrando certos biomarcadores epigenéticos na tíbia e no sangue, associados ao aumento do risco de morte por DCV, provavelmente refletindo os efeitos cardiovasculares da exposição cumulativa e recente ao chumbo⁷².

Dados do mesmo estudo permitiram detectar também alguma assinatura epigenética da exposição ao arsênio, detectável no sangue. Os autores, nesse caso, encontraram metilação diferencial de sítios CpG, anotados em genes que estão envolvidos em processos ativados pelo arsênio e relacionados ao risco de DCV⁷³. Conjuntamente, esses dados destacam como os metais tóxicos podem ativar uma variedade de mecanismos que levam a danos cardiovasculares, com o desenvolvimento de doenças associadas e morte. As informações levantadas apoiam o esforço global que deve ser feito para reduzir a entrada destes poluentes no ambiente, para minimizar a sua exposição e o risco relacionado com doenças humanas⁷⁴.

4. POLUIÇÃO ATMOSFÉRICA POR PARTÍCULAS E DOENÇAS CARDIOVASCULARES

4.1 Poluentes atmosféricos

Acredita-se que o maior fator de risco ambiental para a saúde seja a poluição do ar. Quase todas as pessoas no planeta são afetadas pela poluição do ar externo. 99% das pessoas no planeta, de acordo com dados da OMS de 2019, permaneceram em áreas onde os padrões de qualidade do ar não eram conhecidos⁷⁵. Os principais poluentes são material particulado (MP), óxidos de nitrogênio (NOx), dióxido de enxofre (SO₂), monóxido de carbono (CO) – liberado principalmente pela queima de carvão e combustão de óleo diesel – e ozônio troposférico (O₃), um poluente secundário que é criado quando a luz solar catalisa a reação entre compostos orgânicos voláteis (COVs) e óxidos de nitrogênio⁷⁶.

A poluição do ar interior, embora historicamente menos investigada, é uma preocupação global reconhecida e contribui significativamente para o fardo para a saúde associado aos poluentes transportados pelo ar. Os agentes primários são os MPs, juntamente com os COVs e os compostos inorgânicos voláteis (CIVs)⁷⁷. MP é uma mistura de gotículas líquidas e sólidos emitidos para a atmosfera. Essas partículas incluem MP grosso, com diâmetros entre 2,5 e 10 µm (MP 10); MP fino, com diâmetros menores ou iguais a 2,5 µm (MP 2,5); e MP ultrafino, com diâmetros menores que 1 µm (MP 1) e menores que 0,1 µm (MP 0,1)⁷⁸.

4.2 Evidências epidemiológicas

Uma campanha conduzida na China mostrou que MP ≤1 tem uma maior correlação com DCV. Especificamente, houve um aumento de 0,29% no risco de DCV para cada aumento de 10 µg/m³ em MP 1, sendo 21% a mais do que o risco associado a MP 2,5 (0,24%). Além disso, em 2019, dados de um estudo com 24.845 pessoas de 33 cidades no nordeste da China, com idades entre 18 e 74 anos, revelaram que a exposição prolongada a MP 1 estava fortemente relacionada com DCV, especialmente em homens e idosos. Até o momento, os MP ≤1 podem ter uma maior propensão a se depositar nos pulmões e no sistema circulatório, em comparação com partículas maiores (MP 2,5 e MP 10), e as características físico-químicas, como uma estrutura química mais tóxica e uma maior relação entre a área de superfície e a massa, podem diferenciá-las das MP 2,5⁷⁹.

Normalmente, o MP 10 é capturado pelo trato respiratório superior e expelido com secreção de muco, enquanto o MP 2,5 pode atingir a membrana respiratória do pulmão, interagir com macrófagos alveolares e entrar na corrente sanguínea, agindo sistemicamente⁷⁵. A exposição aos níveis crescentes de MP 2,5, tanto a curto quanto a longo prazo, está conectada a um aumento geral na mortalidade^{80,81}. O American College of Cardiology (ACC), a World Heart Federation, a European Society of Cardiology (ESC) e a American Heart Association (AHA) divulgaram em conjunto uma declaração que forneceu evidências do impacto da poluição do ar nas DCV, ligando o MP ao AVC e à DCI⁸².

Conforme mencionado, a maior parte da população mundial está continuamente sujeita à poluição do ar. Porém, as populações vulneráveis, definidas por variáveis sociodemográficas, são as que mais sofrem⁸³. As partículas MP, especialmente as MP 2,5, são compostas de carbono negro, partículas contendo enxofre, óxidos metálicos (ferro, zinco, silício, cálcio, titânio,

alumínio, potássio), carbono orgânico, detritos de incêndios florestais e erupções vulcânicas, além poluentes associados às emissões de veículos urbanos^{84,85}.

As partículas grossas (MP 10) se encontram principalmente no trato respiratório superior (traqueia e brônquios), devido ao seu tamanho e podem ser facilmente removidas pela camada mucosa do sistema traqueobrônquico. Em vez disso, as partículas finas (MP 2,5) conseguem entrar no trato respiratório inferior, onde, nos alvéolos pulmonares, promovem a ativação de macrófagos e células epiteliais que liberam citocinas pró-inflamatórias. Isso gera danos vasculares e inflamação sistêmica, fatores subjacentes ao aparecimento de doenças crônicas, incluindo DCVs^{84,85}. Cada aumento de 10 µg/m³ na exposição crônica aos MP 2,5 aumenta o risco de DCV em 10%⁸⁶.

Segundo estimativa da OMS, a poluição do ar causa 4,2 milhões de mortes prematuras em todo o mundo a cada ano, com uma referência específica ao ano de 2019, indicando que 37% das mortes prematuras estão relacionadas ao AVC e à DCI. Estudos demonstraram que o MP atmosférico está envolvido em vários mecanismos, como dislipidemia, inflamação, estresse oxidativo, disfunção metabólica e alterações epigenéticas, que desempenham um papel na disfunção vascular e na progressão da aterosclerose⁸⁷.

Os efeitos do MP 0,1 na saúde cardiovascular ainda são uma área emergente de pesquisa, e ainda há muito a ser compreendido sobre seus mecanismos biológicos específicos. No entanto, as evidências que relacionam a exposição ocupacional e ambiental ao MP 0,1 com resultados cardiovasculares adversos ressaltam a necessidade de padrões regulatórios mais rigorosos e melhor monitoramento da qualidade do ar. A exposição ocupacional prolongada a partículas durante o trabalho foi associada a marcadores de risco de DCV, como aumento das concentrações de homocisteína, pulso em repouso e diminuição das concentrações de HDL, enquanto a exposição ao MP 0,1 ambiental foi associada a uma pequena diminuição na pressão arterial sistólica e diastólica^{88,89}.

4.3 Mecanismos moleculares subjacentes

O impacto do MP na alteração do perfil lipídico é caracterizado pelo aumento dos níveis de vários biomarcadores, como CT, TG e LDL-C contra a redução do HDL-C, que é um dos mais importantes fatores de proteção nas DCV⁹⁰. O MP 2,5 está associado ao aumento da peroxidação lipídica; à oxidação do LDL-C (ox-LDL), estimulada pelas espécies reativas de oxigênio (ROS); e à atividade da glutatona; e promove inflamação vascular. Partículas de LDL entram na matriz extracelular pela parede arterial e sofrem oxidação. Essas partículas oxidadas então geram uma resposta imune e inflamação local⁹¹⁻⁹⁵.

Os macrófagos são recrutados e fagocitam o LDL, com o uso do receptor LDLR, resultando na formação de células espumosas e na liberação de citocinas, que intensificam a reação da cascata imunológica. Isso, por sua vez, estimula o movimento das células musculares lisas em direção à íntima. As células musculares lisas, então, proliferam e produzem matriz extracelular como resultado⁹⁰. A geração de aldeídos pró-inflamatórios como o malondialdeído (MDA), que estimula os macrófagos e promove o desenvolvimento de placas ateroscleróticas, é determinada por peróxidos lipídicos^{84,95}. McGuinn et al⁹⁶, por sua vez, realizaram um estudo em uma coorte de pacientes de cateterismo cardíaco, expostos a MP 2,5 de longo prazo, e encontraram aumentos em diferentes concentrações de lipoproteínas, como LDL-C ou LDL-P, que podem contribuir para a patogênese da DCV.

Embora as alterações nos perfis lipídicos desempenhem um papel na DCV, a inflamação de baixo grau e o estresse oxidativo são os mais importantes no potencial mecanismo molecular do MP atmosférico⁹⁰. Esses dois fatores estão intimamente ligados, pois o estresse oxidativo comumente atinge seu pico, levando a lesões e inflamação do tecido⁸⁷. Em reação ao MP 2,5, os macrófagos alveolares parecem coordenar a resposta inflamatória tanto local quanto sistemicamente, estimulando a DCV. Os receptores Toll-like (TLR), os receptores NOD-like (NLR) e o receptor scavenger CD36 são os receptores de reconhecimento de padrões (PRRs) envolvidos neste processo. Os produtos de oxidação gerados pelo MP 2,5 e pelo MP 2-5 ativam esses receptores, promovendo a liberação de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias. O MP 2,5 também é habilitado para iniciar o inflamossomo NLRP3, que libera marcadores inflamatórios, como IL 1α, IL-1β, TNF-α, IL-6, IL-8, IL-17, IL-18, CCL2 (MCP-1), CCL3 (MIP-1α), GM-CSF e COX-2^{90,97}.

Além disso, o MP 2,5 aumenta a produção de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio (ROS/RNS) por NADPH oxidases (NOX) e óxido nítrico sintases (NOS). No processo a jusante, o aumento da produção de oxidantes é impulsionado pela via de sinalização do fator nuclear kappa B (NF-κB), levando à ativação de genes pró-inflamatórios⁹⁷. Estudos investigaram como

a via JNK/P53 está envolvida no desenvolvimento de trombose venosa profunda e coagulação intravascular disseminada, como resultado da resposta inflamatória induzida por MP 2,5⁹⁸⁻¹⁰¹.

A exposição prolongada a MP 2,5 aumenta a vasoconstrição e a liberação de vários vasoconstritores, como proteína C reativa (PCR), TNF- α , IL-1 β , prostaglandina E2 e endotelina-1. O estresse oxidativo e a inflamação, da reação de Fenton à regulação da ferroptose impulsionada pela exposição ao MP, são considerados fatores de risco para algumas DCV (aterosclerose, AVC, hipertrofia e remodelação vascular)⁸⁵.

Outro aspecto envolvido na carga de DCV são as alterações epigenéticas¹⁰². Na verdade, considera-se que a exposição ambiental seja um fator importante na modulação da expressão genética. Os membros da família de transportadores de soluto (SLC) regulam o transporte de metais, incluindo elementos tóxicos, de ambientes intracelulares para extracelulares, em ambas as direções e alguns deles podem atingir o núcleo e interagir com histonas e cromatina. O MP pode afetar a metilação do DNA, RNA não codificador, expressão de miRNAs, modificação de histonas e remodelação cromossômica¹⁰³.

Um estudo de associação ampla do metiloma (MWAS) foi conduzido em uma coorte do Atherosclerosis Risk in Communities e da Women's Health Initiative. As descobertas demonstraram a correlação entre três locais de citosina-fosfato-guanina (CpG), onde ocorre a metilação do DNA e a exposição ao MP. Os genes MATN4, ARPP21 e CFTR estão implicados na DCV. Especificamente, houve uma associação positiva encontrada entre a metilação de cg19004594 (exon de MATN4) e as concentrações médias de MP 10 de 28 dias, o que pode ter contribuído para a remodelação cardíaca¹⁰⁴.

As evidências também revelam que a inflamação crônica mediada por MP pode induzir imunossenescência por meio do encurtamento do telômero. Esses processos desregulam a transcrição e aumentam o nível de algumas citocinas (TNF- α , IL-6) na circulação e a taxa de aterogênese. No entanto, a função do telômero na inflamação está apenas começando a emergir⁸⁷. Uma pontuação do perfil de metilação foi hipotetizada para avaliar esses parâmetros. Ainda assim, os pesquisadores ainda não quantificaram medidas epigenéticas que refletem o ritmo da toxicidade ambiental na saúde humana e testaram se as pontuações do perfil de metilação são preditores apropriados de DCV¹⁰⁵. No final, o impacto da genética na suscetibilidade à poluição do ar poderia potencialmente elucidar variações nos efeitos da poluição do ar em indivíduos afetados por DCV⁹⁰.

5. ÓXIDOS DE NITROGÊNIO (NOX) E OZÔNIO TROPOSFÉRICO (O3)

A poluição do ar é uma mistura de MP e vários gases oxidantes, que são ozônio (O3), dióxido de enxofre (SO2), dióxido de nitrogênio (NO2) e monóxido de carbono (CO)⁹⁷. Outros componentes, como sulfatos e carbono orgânico, que se originam da combustão de combustíveis fósseis, desempenham um papel importante como fator de risco cardiovascular e estão associados a efeitos prejudiciais à saúde. No entanto, NO2 e O3 são considerados os principais poluentes gasosos no ar^{106,107}.

Enquanto o NO2 é um poluente urbano ubíquo, típico das emissões de veículos, e está associado a DCV e outros resultados de saúde, o O3 é um poluente secundário, que se desenvolve por meio de processos fotoquímicos na atmosfera, que ocorrem a favor do vento a partir de novas fontes de emissão geradas. O O3 sofre redução química por NOx fresco e hidrocarbonetos¹⁰⁸.

Em estudo, Tang et al¹⁰⁹ verificaram que as concentrações de NO2 aumentam nos meses de inverno, provavelmente como resultado do aumento da combustão. Por outro lado, durante as estações quentes, as concentrações de O3 apresentam níveis aumentados, pois o calor e a luz solar promovem a síntese de O3 a partir de poluentes precursores. Mulheres e indivíduos com mais de 75 anos têm grande sensibilidade a esses poluentes. Porém, diferentes estudos revelaram que um aumento de 10 ppb nas exposições ao NO2 gerou um risco adicional de DCV de 1,76 para homens, em comparação com 1,29 para mulheres¹¹⁰.

Tanto o NO2 quanto o O3 são espécies de radicais livres e sua capacidade de oxidação pode causar danos às células e auxiliar na formação de DCV. Devido a esses fatores, a OMS desenvolveu padrões de qualidade do ar em 2021, com limites de exposição de curto prazo para NO2 e O3, correspondentes a 13,30 ppb (25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) e 50 ppb (100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$), respectivamente¹⁰⁹.

Esses dois gases intensificam a ação do estresse oxidativo mediado por MP 2,5 por meio da alteração da barreira pulmonar, promovendo um melhor trânsito de MP do ar acima do pulmão. Weichenthal et al¹¹¹ mostraram a correlação entre MP do ar fino e mortalidade cardiovascular para ppb de Ox além do limite. Essa observação pode ser explicada pelo fato de

que mediadores inflamatórios e/ou componentes de MP 2,5 devem primeiro sair dos pulmões e entrar na circulação sistêmica para afetar a saúde cardiovascular.

É possível que esse processo ocorra mais rapidamente em concentrações elevadas de Ox, devido ao aumento da permeabilidade pulmonar. Apesar do envolvimento potencial de respostas de estresse inflamatório e oxidativo nos pulmões, que podem impactar outros tecidos como o sistema cardiovascular, há uma falta do mecanismo específico que conectou diretamente a poluição do ar por O₃ ao agravamento da DCV¹¹¹. Em alguns estudos epidemiológicos foi descoberta uma relação entre MP do ar e síndrome metabólica (SM) e esta correlação é mais consistente para exposições a NO₂. A SM é considerada um desafio significativo para a saúde pública, uma vez que promove DCVs¹¹².

6. POLUENTES ORGÂNICOS

Há mais de 20 anos, a Stockholm Convention on Persistent Organic Pollutants (POPs) foi lançada, com o objetivo específico de proteger os seres humanos e o meio ambiente dos POPs. Os POPs são compostos à base de carbono com atividade tóxica, capazes de se manterem intactos por um longo período de tempo, se dispersarem amplamente no ambiente e se acumularem em organismos. Porém, devido à persistência desses compostos, eles representam uma preocupação global. A exposição prolongada aos POPs tem sido associada ao câncer, além de distúrbios reprodutivos, imunológicos, neurocomportamentais e endócrinos. Foi reconhecido que os POPs interagem com o metabolismo da gordura e vários estudos associaram a exposição prolongada ao aumento dos níveis circulantes de triglicerídeos, colesterol e aterosclerose¹¹³.

O estilo de vida e as variáveis genéticas, incluindo estresses químicos, estão associados ao desenvolvimento e ao resultado das DCVs. Entre elas, os POPs desempenham um papel significativo. Os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (HAPs), as substâncias perfluoroalquílicas e polifluoroalquílicas (PFAS), os pesticidas organoclorados (OCPs), os bifenilos policlorados semelhantes à dioxina (PCBs) e os éteres difenílicos polibromados (PBDEs) estão correlacionados com a ocorrência de distúrbios inflamatórios¹¹⁴. Estudos epidemiológicos indicam que a interação com partículas da combustão pode aumentar o risco de DCV, em particular trombose, infarto do miocárdio, aterosclerose e hipertensão¹¹⁵. Como os POPs constituem o principal grupo de agentes químicos de estresse, sua presença no ar, juntamente com as partículas em suspensão e os poluentes gasosos, aumenta o risco de várias doenças crônicas¹¹⁴.

Em áreas urbanas, as partículas de escape de diesel (PED) estão presentes e vêm da exposição a MP derivadas do tráfego. Na realidade, muitos efeitos biológicos das PED são associados a produtos químicos orgânicos solúveis, ligados ao núcleo de partículas de carbono. Aparentemente, esses compostos lipofílicos e semi-lipofílicos se separaram das PED, passaram pelas células epiteliais alveolares e causaram reações pró-inflamatórias nas células endoteliais, facilitando o desenvolvimento de aterosclerose e disfunção vascular. É reconhecido que o receptor de hidrocarboneto arila (AhR) pode ser ligado por substâncias lipofílicas separadas das DEP e dos PAHs, levando à ativação de genes ligados à inflamação¹¹⁶.

As vias clássicas são desencadeadas quando o AhR ativado por ligante dimersifica com o translocador nuclear AhR (ARNT) e se liga a elementos de resposta xenobiótica (XREs), em regiões promotoras de genes alvo, como enzimas do citocromo P450 CYP1A1/CYP1B1. Quando diferentes enzimas CYP quebram os PAHs do DEP, elas podem produzir ROS, que causam inflamação e a produção de citocinas que promovem a inflamação. Ao interagir com o NF-κB, o AhR também pode contribuir para a disseminação de sinais inflamatórios por meio de vias não clássicas¹¹⁵.

Além disso, os produtos químicos lipofílicos da DEP induzem uma regulação positiva significativa de elementos pró-inflamatórios, como IL-1α, IL-1β, ciclooxigenase-2 (COX-2), metaloproteinase-1 (MMP-1). A Cox-2 é encontrada em vasos sanguíneos inflamados e exibe alta expressão em lesões ateroscleróticas, onde tem o potencial de gerar altas quantidades de prostanoídes e prostaglandina E2 (PGE2). A PGE2 pode então promover a expressão de MMP, o que pode levar à degradação do tecido e à instabilidade das placas ateroscleróticas¹¹⁶.

Similarmente ao produto químico lipofílico separado da DEP, os PAHs, que resultam da queima incompleta de materiais orgânicos, como carvão, combustíveis fósseis, fumaça de tabaco e diferentes processos industriais, têm o potencial de danificar o DNA. Está estabelecido que o dano ao DNA, tanto nas células da circulação quanto nas células da parede vascular, está associado à aterosclerose. Porém, mais estudos são necessários para melhorar a prevenção e o tratamento de DCV¹¹⁵.

Outro grupo de POPs são os PCBs, que são coletados em organismos por meio da ingestão alimentar. Em mamíferos, o fígado assume um papel vital como o local primário para a distribuição inicial de PCBs, devido aos seus níveis de perfusão. O reservatório primário para PCBs é o tecido adiposo, que tem o maior coeficiente de partição tecido-sangue de PCBs, promovido pelas propriedades lipofílicas dos PCBs¹¹⁴.

Segundo a Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR), considerando os pontos finais de toxicidade imunológica, a dose tóxica mínima (níveis de risco mínimos, MRL) para aqueles que são expostos a PCBs por via oral e ao longo do tempo é de 20 ng/kg/dia. O PCB126, um dos metabólitos mais comuns de PCB, induz inflamação em macrófagos e direciona os monócitos para um fenótipo semelhante ao M1, por meio das vias AhR e do fator nuclear kappa-B (NF-κB). Isso resulta, portanto, na ativação de indicadores sensíveis ao estresse oxidativo, como a heme oxigenase 1 (HMOX1) e a NADPH quinona desidrogenase 1 (NQO1), assim como fatores inflamatórios, como o fator de necrose tumoral alfa (TNFα) e a interleucina-1 beta (IL-1β)^{117,118}.

A exposição ao PCB126 também resulta em níveis elevados de marcadores inflamatórios plasmáticos, incluindo o inibidor do ativador do plasminogênio-1 (PAI-1), a molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1) e o N-óxido de trimetilamina (TMAO)¹¹⁹. Uma abordagem inicial para destacar a conexão entre o aumento dos níveis plasmáticos de TMAO e o início da DAC foi investigada por Petriello et al¹²⁰, em estudo conduzido em camundongos. Em geral, o TMAO contribui para a formação de células espumosas, desencadeando a ativação plaquetária e promovendo a inflamação vascular¹²¹.

Outro metabólito de PCB, PCB29-pQ, pode ativar a via RIPK1/3-MLKL por meio de um mecanismo dependente de ROS, contribuindo, portanto, para a cascata inflamatória MAPK–NF-κB. O núcleo necrótico das placas é formado pela ativação de células espumosas derivadas de macrófagos, que por sua vez aceleram a produção de citocinas inflamatórias¹²². Além disso, PCB29-pQ tem o potencial de induzir a polarização de macrófagos/monócitos em direção a macrófagos CD163 positivos, servindo como um estimulante potencial para a aceleração da aterosclerose através da via de sinalização do fator nuclear eritroide 2-relacionado ao fator 2 (Nrf2)¹²³.

Por meio da cadeia alimentar, os PFAS também podem se acumular no sangue e nos tecidos de organismos humanos, uma vez que são produzidos por muitos produtos industriais e de consumo. Especificamente, a exposição aos PFAS foi conectada, tanto *in vitro* quanto *ex vivo*, a modificações na fluidez da membrana plasmática, sinalização alterada de cálcio e aumento da reatividade plaquetária ao agonista. A incorporação de PFAS estimula várias respostas funcionais plaquetárias, incluindo liberação de microvesículas, formação experimental de trombos, adesão e agregação. Esses resultados oferecem evidências mecanicistas favoráveis à teoria de que mecanismos centrados nas plaquetas podem contribuir para a maior frequência de eventos cardiovasculares, observados em indivíduos que foram expostos aos PFAS por um longo período de tempo¹²⁴. As implicações para a saúde da exposição aos PFASs resultaram em preocupações globais. Evidências indicam uma associação entre a exposição aos PFASs e doenças inflamatórias, incluindo disfunções metabólicas, como DCV¹²⁵.

A toxicidade dos POPs se desenvolve com interações entre múltiplos órgãos, como intestino, fígado, sistema vascular, cérebro e sistema imunológico, contribuindo para o surgimento de vários distúrbios inflamatórios. Estudos futuros devem ter como objetivo uma compreensão mais abrangente das interações multiorgânicas, fornecendo insights mais significativos sobre mecanismos de toxicidade e potenciais estratégias de intervenção¹²⁶.

7. ESTRATÉGIAS PARA REDUZIR O RISCO CARDIOVASCULAR AMBIENTAL

Embora as exposições ambientais gerem impactos na saúde humana, existem inúmeras estratégias para reduzir as exposições e mitigar esses efeitos negativos. Essas intervenções são possíveis individualmente, localmente, regionalmente ou até mesmo globalmente. Estima-se que uma eliminação gradual dos combustíveis fósseis em direção à energia limpa e renovável poderia salvar até 5,1 milhões de vidas em todo o mundo a cada ano. As políticas sociais para melhorar a qualidade do ar por meio da redução de emissões devem ter benefícios nas mudanças climáticas e na saúde¹²⁶. A OMS recomendou limites de MP 2,5 de 5 µg/m³. Porém, os padrões atuais dos Estados Unidos e da União Europeia excedem esse limite (> 9 µg/m³). Filtros de carvão ativado granular, usados em algumas instalações municipais de tratamento de água, podem reduzir a ingestão de PFAS de fontes aquosas. Outros métodos de remoção de PFAS estão sob pesquisa. Modificações locais no ambiente construído (projeto de construção, infraestrutura de transporte, espaços verdes, densidade residencial,

barreiras acústicas) em áreas urbanas também podem ter impactos significativos nas exposições ambientais e na saúde cardiovascular^{127,128}.

Mudanças relacionadas ao transporte – como, por exemplo, a transição de carros com motor de combustão para carros elétricos – e projetos de mitigação de ruído, incluindo redução de velocidade, barreiras e desenvolvimento de pneus de baixo ruído, também podem reduzir os fatores de risco de DCV ambientais. A ecologia, em particular, tem sido associada a uma diminuição em grandes eventos cardiovasculares adversos, bem como na mortalidade cardiovascular. Embora os mecanismos subjacentes a esses efeitos cardioprotetores precisem de mais estudos, eles têm sido associados à capacidade da ecologia de reduzir a poluição do ar e as temperaturas locais, aliviar o estresse e promover a atividade física¹²⁹.

Embora as modificações no ambiente construído e na infraestrutura não possam controlar eventos relacionados às mudanças climáticas e seus riscos em cascata, as adaptações a esses eventos, juntamente com o planejamento de emergência, podem diminuir alguns dos efeitos adversos à saúde dessas exposições¹³⁰. O desenvolvimento de cidades saudáveis para o coração provavelmente resultará em grandes benefícios à saúde pública, incluindo a redução do risco de DCV¹²⁹.

Mesmo que as regulamentações locais e regionais para diminuir as emissões e a exposição levem tempo para serem promulgadas, intervenções individuais podem reduzir a exposição pessoal. Purificadores de ar portáteis estão disponíveis e são eficazes para melhorar a qualidade do ar em espaços internos¹³¹. Filtros embutidos em unidades de aquecimento e ar condicionado residenciais podem ser eficazes na mitigação da poluição por partículas em espaços internos. Dispositivos de proteção pessoal, como respiradores purificadores de ar pessoais e máscaras faciais, também podem reduzir a exposição à poluição. Os sistemas de filtragem de água residencial podem reduzir a exposição a PFAS e metais em fontes de água¹³².

Mudanças de comportamento e no estilo de vida podem ser úteis para reduzir os efeitos da poluição na saúde cardiovascular. Ações como fechar janelas e usar filtros de ar durante extremos de poluição do ar, mudar para um ambiente mais seguro (como um centro de resfriamento) durante eventos de calor extremo e aumentar a atividade física/exercícios básicos podem ter um impacto positivo. É bem sabido que a atividade física pode promover a saúde. Mesmo em um ambiente poluído, o exercício físico ao ar livre tem efeitos benéficos no sistema cardiovascular, incluindo a redução da frequência cardíaca e dos índices de variabilidade da frequência cardíaca¹³³. O efeito protetor da atividade física insere adultos mais velhos, que contam com um risco maior de efeitos adversos da exposição à poluição¹³⁴.

REFERÊNCIAS

1. Hughes BB, Kuhn R, Peterson CM, Rothman DS, Solórzano JR, Mathers CD, Dickson JR. Projections of global health outcomes from 2005 to 2060 using the International Futures integrated forecasting model. *Bull World Health Organ.* 2011;89:478–86.
2. Bloom DE, Cafiero E, Jané-Llopis E, Abrahams-Gessel S, Bloom LR, Fathima S, Feigl AB, Gaziano T, Hamandi A, Mowafi M. The Global Economic Burden of Noncommunicable Diseases. Program on the Global Demography of Aging; Cambridge, MA, USA; 2012.
3. Münzel T, Sørensen M, Lelieveld J, Hahad O, Al-Kindi S, Nieuwenhuijsen M, Giles-Corti B, Daiber A, Rajagopalan S. Heart healthy cities: Genetics loads the gun but the environment pulls the trigger. *Eur Heart J.* 2021;42:2422–38.
4. Bhatnagar A. Cardiovascular effects of particulate air pollution. *Annu Rev Med.* 2022;73:393–406.
5. Blaustein JR, Quisel MJ, Hamburg NM, Wittkopp S. Environmental Impacts on Cardiovascular Health and Biology: An Overview. *Circ Res.* 2024;134:1048–60.
6. Daellenbach KR, Uzu G, Jiang J, Cassagnes LE, Leni Z, Vlachou A, Stefenelli G, Canonaco F, Weber S, Segers AJN. Sources of particulate-matter air pollution and its oxidative potential in Europe. *Nature.* 2020;587:414–9.

7. Bevan GH, Al-Kindi SG, Brook RD, Münzel T, Rajagopalan S. Ambient air pollution and atherosclerosis: Insights into dose, time, and mechanisms. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2021;41:628–37.
8. Jones CG, Rappold AG, Vargo J, Cascio WE, Kharrazi M, McNally B, Hoshiko S, CARES Surveillance Group. Out-of-hospital cardiac arrests and wildfire-related particulate matter during 2015–2017 California wildfires. *J Am Heart Assoc.* 2020;9:e014125.
9. Aryal A, Harmon AC, Dugas TR. Particulate matter air pollutants and cardiovascular disease: Strategies for intervention. *Pharmacol Ther.* 2021;223:107890.
10. Romanello M, Di Napoli C, Green C, Kennard H, Lampard P, Scamman D, Walawender M, Ali Z, Ameli N, Ayeb-Karlsson S. The 2023 report of the Lancet Countdown on health and climate change: The imperative for a health-centred response in a world facing irreversible harms. *Lancet.* 2023;402:2346–94.
11. Liu J, Varghese BM, Hansen A, Zhang Y, Driscoll T, Morgan G, Dear K, Gourley M, Capon A, Bi P. Heat exposure and cardiovascular health outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Planet Health.* 2022;6:e484–95.
12. Alahmad B, Khraishah H, Royé D, Vicedo-Cabrera AM, Guo Y, Papatheodorou SI, Achilleos S, Acquafredda F, Armstrong B, Bell ML. Associations between extreme temperatures and cardiovascular cause-specific mortality: Results from 27 countries. *Circulation.* 2023;147:35–46.
13. Fan JF, Xiao YC, Feng YF, Niu LY, Tan X, Sun JC, Leng YQ, Li WY, Wang WZ, Wang YK. A systematic review and meta-analysis of cold exposure and cardiovascular disease outcomes. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10:1084611.
14. Ismail UM, Elnakar H, Khan MF. Sources, fate, and detection of dust-associated perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances (PFAS): A review. *Toxics.* 2023;11:335.
15. Theofilis P, Sagris M, Oikonomou E, Antonopoulos AS, Siasos G, Tsioufis C, Tousoulis D. Inflammatory mechanisms contributing to endothelial dysfunction. *Biomedicines.* 2021;9:781.
16. Hocevar SE, Kamendulis LM, Hocevar BA. Perfluorooctanoic acid activates the unfolded protein response in pancreatic acinar cells. *J Biochem Mol Toxicol.* 2020;34:e22561.
17. Lee NT, Ong LK, Gyawali P, Nassir CMNCM, Mustapha M, Nandurkar HH, Sashindranath M. Role of purinergic signalling in endothelial dysfunction and thrombo-inflammation in ischaemic stroke and cerebral small vessel disease. *Biomolecules.* 2021;11:994.
18. Lamas GA, Bhatnagar A, Jones MR, Mann KK, Nasir K, Tellez-Plaza M, Ujueta F, Navas-Acien A, American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, et al. Contaminant metals as cardiovascular risk factors: A scientific statement from the American Heart Association. *J Am Heart Assoc.* 2023;12:e029852.
19. Wang K, Mao Y, Liu Z, Li Y, Li Z, Sun Y, Ding Y, Liu X, Hong J, Xu D, et al. Association of Blood Heavy Metal Exposure with Atherosclerotic Cardiovascular Disease (ASCVD) Among White Adults: Evidence from NHANES 1999–2018. *Biol Trace Elem Res.* 2023;201:4321–33.
20. Ma S, Zhang J, Xu C, Da M, Xu Y, Chen Y, Mo X. Increased serum levels of cadmium are associated with an elevated risk of cardiovascular disease in adults. *Environ Sci Pollut Res.* 2022;29:1836–44.
21. Fu X, Wang L, Yuan L, Hu H, Li T, Zhang J, Ke Y, Wang M, Gao Y, Huo W, et al. Long-term exposure to traffic noise and risk of incident cardiovascular diseases: A systematic review and dose-response meta-analysis. *J Urban Health.* 2023;100:788–801.

22. Münzel T, Hahad O, Sørensen M, Lelieveld J, Duerr GD, Nieuwenhuijsen M, Daiber A. Environmental risk factors and cardiovascular diseases: A comprehensive expert review. *Cardiovasc Res.* 2022;118:2880–902.
23. Hahad O, Prochaska JH, Daiber A, Muenzel T. Environmental noise-induced effects on stress hormones, oxidative stress, and vascular dysfunction: Key factors in the relationship between cerebrocardiovascular and psychological disorders. *Oxid Med Cell Longev.* 2019;2019:4623109.
24. Björkegren JL, Lusis AJ. Atherosclerosis: Recent developments. *Cell.* 2022;185:1630–45.
25. Vermeulen R, Schymanski EL, Barabási AL, Miller GW. The exposome and health: Where chemistry meets biology. *Science.* 2020;367:392–6.
26. Kuntic M, Kuntic I, Krishnankutty R, Gericke A, Oelze M, Junglas T, Jimenez MTB, Stamm P, Nandudu M, Hahad O, et al. Co-exposure to urban particulate matter and aircraft noise adversely impacts the cerebro-pulmonary-cardiovascular axis in mice. *Redox Biol.* 2023;59:102580.
27. Daiber A, Frenis K, Kuntic M, Li H, Wolf E, Kilgallen AB, Lecour S, Van Laake LW, Schulz R, Hahad O, et al. Redox regulatory changes of circadian rhythm by the environmental risk factors traffic noise and air pollution. *Antioxid Redox Signal.* 2022;37:679–703.
28. Tellez-Plaza M, Guallar E, Howard BV, Umans JG, Francesconi KA, Goessler W, Silbergeld EK, Devereux RB, Navas-Acien A. Cadmium exposure and incident cardiovascular disease. *Epidemiology.* 2013;24:421–9.
29. Qiang YW, Hao MH, Yang J. Urinary cadmium was linearly and positively associated with cardiac infarction/injury score and subclinical myocardial injury in the general population without cardiovascular diseases and chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol.* 2023.
30. Ujueta F, Arenas IA, Diaz D, Yates T, Beasley R, Navas-Acien A, Lamas GA. Cadmium level and severity of peripheral artery disease in patients with coronary artery disease. *Eur J Prev Cardiol.* 2019;26:1456–8.
31. Jeong J, Yun SM, Kim M, Koh YH. Association of blood cadmium with cardiovascular disease in Korea: from the Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2008-2013 and 2016. *Int J Environ Res Publ Health.* 2020;17:6288.
32. Borne Y, Fagerberg B, Persson M, Ostling G, Soderholm M, Hedblad B, Sallsten G, Barregard G, Engstrom G. Cadmium, carotid atherosclerosis, and incidence of ischemic stroke. *J Am Heart Assoc.* 2017;6:e006415.
33. Chen H, Zou Y, Leng X, Huang F, Huang R, Wijayabahu A, Chen X, Xu Y. Associations of blood lead, cadmium, and mercury with resistant hypertension among adults in NHANES, 1999-2018. *Environ Health Prev Med.* 2023;28:66.
34. Yang WY, Zhang ZY, Thijs L, Cauwenberghs N, Wei FF, Jacobs L, Luttun A, Verhamme P, Kuznetsova T, Nawrot TS, Staessen JA. Left ventricular structure and function in relation to environmental exposure to lead and cadmium. *J Am Heart Assoc.* 2017;6:2.
35. Li B, Zhang F, Jiang H, Wang C, Zhao Q, Yang W, Hu A. Adequate intake of dietary fiber may relieve the detrimental impact of blood lead on dyslipidemia among US adults: a study of data from the National Health and Nutrition Examination Survey database. *Nutrients.* 2023;15:4434.
36. Zhou Z, Lu YH, Pi HF, Gao P, Li M, Zhang L, Pei LP, Mei X, Liu L, Zhao Q, Qin QZ, Chen Y, Jiang YM, Zhang ZH, Yu ZP. Cadmium exposure is associated with the prevalence of dyslipidemia. *Cell Physiol Biochem.* 2016;40:633–43.
37. Wu S, Deng F, Huang J, Wang H, Shima M, Wang X, Qin Y, Zheng C, Wei H, Hao Y, Lv H, Lu X, Guo X. Blood pressure changes and chemical constituents of particulate air pollution: results

from the Healthy Volunteer Natural Relocation (HVNR) study. *Environ Health Perspect.* 2013;121:66–72.

38. Grandjean P, Murata K, Budtz-Jørgensen E, Weihe P. Cardiac autonomic activity in methylmercury neurotoxicity: 14-year follow-up of a Faroese birth cohort. *J Pediatr.* 2004;144:169–76.

39. Lopes-Araújo A, Arrifano GP, Macchi BM, Augusto-Oliveira M, Santos-Sacramento L, Rodríguez Martín-Doimeadios RC, Jimenez-Moreno M, Martins Filho AJ, Alvarez-Leite JI, Oria RB, do Nascimento JLM, Crespo-Lopez ME. Hair mercury is associated with dyslipidemia and cardiovascular risk: an anthropometric, biochemical and genetic cross-sectional study of Amazonian vulnerable populations. *Environ Res.* 2023;229:115971.

40. Bonfiglio R, Sisto R, Casciardi S, Palumbo V, Scioli MP, Giacobbi E, Servadei F, Melino G, Mauriello A, Scimeca M. Aluminium bioaccumulation in colon cancer, impinging on epithelial-mesenchymal transition and cell death. *Sci Total Environ.* 2024;908:168335.

41. Bonfiglio R, Sisto R, Casciardi S, Palumbo V, Scioli MP, Palumbo A, Trivigno D, Giacobbi E, Servadei F, Melino G, Mauriello A, Scimeca M. The impact of toxic metal bioaccumulation on colorectal cancer: unravelling the unexplored connection. *Sci Total Environ.* 2024;906:167667.

42. Bonfiglio R, Scimeca M, Mauriello A. The impact of aluminum exposure on human health. *Arch Toxicol.* 2023;97:2997–8.

43. Zhang Y, Huan J, Gao D, Xu S, Han X, Song J, Wang L, Zhang H, Niu Q, Lu X. Blood pressure mediated the effects of cognitive function impairment related to aluminum exposure in Chinese aluminum smelting workers. *Neurotoxicology.* 2022;91:269–81.

44. Yildiz M, Kocabay G, Ozkan M. Aluminium-induced ventricular tachycardia. *Am J Emerg Med.* 2012;30:262.e1–2.

45. Peters S, Reid A, Fritsch L, de Klerk N, Musk AW. Long-term effects of aluminium dust inhalation. *Occup Environ Med.* 2013;70:864–8.

46. Cappelletti R, Ceppi M, Claudatus J, Gennaro V. Health status of male steel workers at an electric arc furnace (EAF) in Trentino, Italy. *J Occup Med Toxicol.* 2016;11:7.

47. Sundar S, Chakravarty J. Antimony toxicity. *Int J Environ Res Publ Health.* 2010;7:4267–77.

48. Fan Y, Tao C, Li Z, Huang Y, Yan W, Zhao S, Gao B, Xu Q, Qin Y, Wang X, Peng Z, Covaci A, Li Y, Xia Y, Lu C. Association of endocrine-disrupting chemicals with all-cause and cause-specific mortality in the U.S.: a prospective cohort study. *Environ Sci Technol.* 2023;57:2877–86.

49. Kristensen TS. Cardiovascular diseases and the work environment. A critical review of the epidemiologic literature on chemical factors. *Scand J Work Environ Health.* 1989;15:245–64.

50. Keith LS, Moffett DB, Rosemond ZA, Wohlers DW. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. ATSDR evaluation of health effects of tungsten and relevance to public health. *Toxicol Ind Health.* 2007;23:347–87.

51. Tyrrell J, Galloway TS, Abo-Zaid G, Melzer D, Depledge MH, Osborne NJ. High urinary tungsten concentration is associated with stroke in the National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2010. *PLoS One.* 2013;8:e77546.

52. Nigra AE, Howard BV, Umans JG, Best L, Francesconi KA, Goessler W, Devereux R, Navas-Acien A. Urinary tungsten and incident cardiovascular disease in the Strong Heart Study: an interaction with urinary molybdenum. *Environ Res.* 2018;166:444–51.

53. Martinez-Morata I, Schilling K, Glabonjat RA, Domingo-Relloso A, Mayer M, McGraw KE, Galvez Fernandez M, Sanchez TR, Nigra AE, Kaufman JD, Vaidya D, Jones MR, Bancks MP,

Barr RG, Shimbo D, Post WS, Valeri L, Shea A, Navas-Acien A. Association of urinary metals with cardiovascular disease incidence and all-cause mortality in the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Circulation*. 2024;150:758–69.

54. Lind L, Araujo JA, Barchowsky A, Belcher S, Berridge BR, Chiamvimonvat N, Chiu WA, Cogliano VJ, Elmore S, Farraj A, Gomes AV, McHale CM, Meyer-Tamaki KB, Posnack NG, Vargas HM, Yang X, Zeise L, Smith MT. Key characteristics of cardiovascular toxicants. *Environ Health Perspect*. 2021;129:9.

55. Colacino JA, Arthur AE, Ferguson KK, Rozek LS. Dietary antioxidant and anti-inflammatory intake modifies the effect of cadmium exposure on markers of systemic inflammation and oxidative stress. *Environ Res*. 2014;131:6–12.

56. Amara IE, Elshenawy OH, Abdelrady M, El-Kadi AO. Acute mercury toxicity modulates cytochrome P450, soluble epoxide hydrolase and their associated arachidonic acid metabolites in C57Bl/6 mouse heart. *Toxicol Lett*. 2014;226:53–62.

57. Roque CR, Sampaio LR, Ito MN, Pinto DV, Caminha JSR, Nunes PIG, Raposo RS, Santos FA, Windmoller CC, Crespo-Lopez ME, Alvarez-Leite JI, Oria RB, Pinheiro RF. Methylmercury chronic exposure affects the expression of DNA single-strand break repair genes, induces oxidative stress, and chromosomal abnormalities in young dyslipidemic APOE knockout mice. *Toxicology*. 2021;464:152992.

58. Lin X, Xu Y, Tong T, Zhang J, He H, Yang L, Deng P, Yu Z, Pi H, Hong H, Zhou Z. Cadmium exposure disturbs myocardial lipid signature and induces inflammation in C57BL/6J mice. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2023;265:115517.

59. Zhang J, Cheng X, Wei Y, Zhang Z, Zhou Q, Guan Y, Yan Y, Wang R, Jia C, An J, He M. Epigenome-wide perspective of cadmium-associated DNA methylation and its mediation role in the associations of cadmium with lipid levels and dyslipidemia risk. *Food Chem Toxicol*. 2023;184:114409.

60. De Caterina R, Basta G, Lazzerini G, Dell’Omo G, Petrucci R, Morale M, Carmassi F, Pedrinelli R. Soluble vascular cell adhesion molecule-1 as a biohumoral correlate of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17:2646–54.

61. Ballantyne CM, Entman ML. Soluble adhesion molecules and the search for biomarkers for atherosclerosis. *Circulation*. 2002;106:766–7.

62. Camaj PR, Graziano JH, Preteni E, Popovac D, Lolacono N, Balac O, Factor-Litvak P. Long-term effects of environmental lead exposure on blood pressure and plasma soluble cell adhesion molecules in young adults: a follow-up study of a prospective cohort in Kosovo. *J Environ Public Health*. 2018;2018.

63. Chen Y, Santella RM, Kibriya M, Wang Q, Kappil M, Verret WJ, Graziano JH, Ahsan H. Association between arsenic exposure from drinking water and plasma levels of soluble cell adhesion molecules. *Environ Health Perspect*. 2007;115:1415–20.

64. Xu Z, Liu Q, Li J, Wang J, Yang Z, Wang J, Gao L, Cheng J, He J, Dong Y, Guo X, Cui J, Zhang W. AMPK α is active in autophagy of endothelial cells in arsenic-induced vascular endothelial dysfunction by regulating mTORC1/p70S6K/ULK1. *Chem Biol Interact*. 2023;388:110832.

65. Haberzettl P, Lee J, Duggineni D, McCracken J, Bolanowski D, O’Toole TE, Bhatnagar A, Conklin DJ. Exposure to ambient air fine particulate matter prevents VEGF-induced mobilization of endothelial progenitor cells from the bone marrow. *Environ Health Perspect*. 2012;120:848–56.

66. Chou SH, Lin HC, Chen SW, Tai YT, Jung SM, Ko FH, Pang JS, Chu PH. Cadmium exposure induces histological damage and cytotoxicity in the cardiovascular system of mice. *Food Chem Toxicol*. 2023;175:113740.

67. Fitch ML, Kabir R, Ebenebe OV, Taube N, Garbus H, Sinha P, Wang N, Mishra S, Lin BL, Muller GK, Kohr MJ. Cadmium exposure induces a sex-dependent decline in left ventricular cardiac function. *Life Sci.* 2023;324:121712.
68. Wu Y, Huang H, Wu J, Qin Y, Zhao N, Chen B, Nong Q, Huang Y, Hu L. Lead activates neutrophil degranulation to induce early myocardial injury in mice. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2023;268.
69. Liu Q, Xu C, Jin J, Li W, Liang J, Zhou S, Weng Z, Zhou Y, Liao X, Gu A. Early-life exposure to lead changes cardiac development and compromises long-term cardiac function. *Sci Total Environ.* 2023;904:166667.
70. Jabeen K, Rehman K, Awan FR, Aslam B, Qureshi AS. Comparative biochemical profiling of aluminum chloride and sodium azide induced neuroinflammation and cardiometabolic disturbance. *ACS Omega.* 2022;7:40432–45.
71. Sajjad S, Malik H, Saeed L, Hashim I, Farooq U, Manzoor F. Synergistic potential of propolis and vitamin E against sub-acute toxicity of AlCl₃ in albino mice: in vivo study. *Physiol Res.* 2019;68:67–74.
72. Lieberman-Cribbin W, Domingo-Relloso A, Navas-Acien A, Cole S, Haack K, Umans J, Tellez-Plaza M, Colicino E, Baccarelli AA, Gao X, Kupsco A. Epigenetic biomarkers of lead exposure and cardiovascular disease: prospective evidence in the Strong Heart Study. *J Am Heart Assoc.* 2022;11:e026934.
73. Domingo-Relloso A, Makhani K, Rizzo-Campos AL, Tellez-Plaza M, Klein KO, et al. Arsenic exposure, blood DNA methylation, and cardiovascular disease. *Circ Res.* 2022;131:e51–69.
74. Vitale I, Pietrocola F, Guilbaud E, Aaronson SA, Abrams JM, Adam D, et al. Apoptotic cell death in disease - Current understanding of the NCCD 2023. *Cell Death Differ.* 2023;30:1097–1154.
75. Ambient Air Pollution: a Global Assessment of Exposure and Burden of Disease [Internet]. World Health Organization. Geneva; 2016. Disponível em: <https://iris.who.int/handle/10665/250141>.
76. Harrison RM. AIR ANALYSIS | outdoor air. In: *Encyclopedia of Analytical Science*. Elsevier; 2005. p. 43–8.
77. Gonzalez-Martín J, Kraakman NJR, P´erez C, Lebrero R, Munoz R. A state-of-the-art review on indoor air pollution and strategies for indoor air pollution control. *Chemosphere.* 2021;262.
78. Lederer AM, Fredriksen PM, Nkeh-Chungag BN, Everson F, Strijdom H, De Boever P, Goswami N. Cardiovascular effects of air pollution: current evidence from animal and human studies. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2021;320:H1417–39.
79. Yang BY, Guo Y, Morawska L, Bloom MS, Markevych I, Heinrich J, Dharmage SC, Knibbs LD, Lin S, Yim SH, Chen G, Li S, Zeng XW, Liu KK, Hu LW, Dong GH. Ambient PM₁ air pollution and cardiovascular disease prevalence: insights from the 33 Communities Chinese Health Study. *Environ Int.* 2019;123:310–7.
80. Atkinson RW, Kang S, Anderson HR, Mills IC, Walton HA. Epidemiological time series studies of PM_{2.5} and daily mortality and hospital admissions: a systematic review and meta-analysis. *Thorax.* 2014;69:660–5.
81. Liu C, Chen R, Sera F, Vicedo-Cabrera AM, Guo Y, Tong S, Coelho MSZS, Saldiva PHN, et al. Ambient particulate air pollution and daily mortality in 652 cities. *N Engl J Med.* 2019;381:705–15.

82. Brauer M, Casadei B, Harrington RA, Kovacs R, Sliwa K, WHF Air Pollution Expert Group. Taking a stand against air pollution - the impact on cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 2021;42:1460–3.
83. Tibuakuu M, Michos ED, Navas-Acien A, Jones MR. Air pollution and cardiovascular disease: a focus on vulnerable populations worldwide. *Curr Epidemiol Rep.* 2018;5:370–8.
84. Henning RJ. Particulate matter air pollution is a significant risk factor for cardiovascular disease. *Curr Probl Cardiol.* 2024;49:102094.
85. Bae HR, Chandy M, Aguilera J, Smith EM, Nadeau KC, Wu JC, Paik DT. Adverse effects of air pollution-derived fine particulate matter on cardiovascular homeostasis and disease. *Trends Cardiovasc Med.* 2022;32:487–98.
86. Newman JD, Bhatt DL, Rajagopalan S, Balme JR, Brauer M, Breyse PN, Brown AGM, Carnethon MR, Cascio WE, et al. Cardiopulmonary impact of particulate air pollution in high-risk populations: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76:2878–94.
87. Aryal A, Harmon AC, Dugas TR. Particulate matter air pollutants and cardiovascular disease: strategies for intervention. *Pharmacol Ther.* 2021;223:107890.
88. Grahn K, Broberg K, Gustavsson P, Ljungman P, Lindfors P, Sjöström M, Wiebert P, Selander J. Occupational exposure to particles and biomarkers of cardiovascular disease - during work and after vacation. *Int Arch Occup Environ Health.* 2022;95:1537–48.
89. Delfino RJ, Sioutas C, Malik S. Potential role of ultrafine particles in associations between airborne particle mass and cardiovascular health. *Environ Health Perspect.* 2005;113:934–46.
90. Zhang Y, Shi J, Ma Y, Yu N, Zheng P, Chen Z, Wang T, Jia G. Association between air pollution and lipid profiles. *Toxics.* 2023;11:894.
91. Cabras T, Patamia M, Melino S, Inzitari R, Messana I, Castagnola M, Petruzzelli R. Pro-oxidant activity of histatin 5 related Cu(II)-model peptide probed by mass spectrometry. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007;358:277–84.
92. Sabelli R, Iorio E, De Martino A, Podo F, Ricci A, Viticchiè G, Rotilio G, Paci M, Melino S. Rhodanese-thioredoxin system and allyl sulfur compounds. *FEBS J.* 2008;275:3884–99.
93. Aceto A, Dragani B, Melino S, Allocati N, Masulli M, Di Ilio C, Petruzzelli R. Identification of an N-capping box that affects the alpha 6-helix propensity in glutathione S-transferase superfamily proteins: a role for an invariant aspartic residue. *Biochem J.* 1997;322:229–34.
94. Nepravishta R, Sabelli R, Iorio E, Micheli L, Paci M, Melino S. Oxidative species and S-glutathionyl conjugates in the apoptosis induction by allyl thiosulfate. *FEBS J.* 2012;279:154–67.
95. Salekeen R, Haider AN, Akhter F, Billah MM, Islam ME, Didarul Islam KM. Lipid oxidation in pathophysiology of atherosclerosis: current understanding and therapeutic strategies. *Int J Cardiol Cardiovasc Risk Prev.* 2022;14:200143.
96. McGuinn LA, Schneider A, McGarrah RW, Ward-Caviness CL, Neas LM, Di Q, Schwartz J, Hauser ER, Kraus WE, Cascio WE, Diaz-Sanchez D, Devlin RB. Association of long-term PM2.5 exposure with traditional and novel lipid measures related to cardiovascular disease risk. *Environ Int.* 2019;122:193–200.
97. Marchini T. Redox and inflammatory mechanisms linking air pollution particulate matter with cardiometabolic derangements. *Free Radic Biol Med.* 2023;209:320–41.
98. Liang S, Zhao T, Hu H, Shi Y, Xu Q, Miller MR, Duan J, Sun Z. Repeat dose exposure of PM2.5 triggers the disseminated intravascular coagulation (DIC) in SD rats. *Sci Total Environ.* 2019;663:245–53.

99. Lindstrom MS, Bartek J, Maya-Mendoza A. p53 at the crossroad of DNA replication and ribosome biogenesis stress pathways. *Cell Death Differ.* 2022;29:972–82.
100. Thomas AF, Kelly GL, Strasser A. Of the many cellular responses activated by TP53, which ones are critical for tumour suppression? *Cell Death Differ.* 2022;29:961–71.
101. Levine AJ. Exploring the future of research in the Tp53 field. *Cell Death Differ.* 2022;29:893–4.
102. Butera A, Smirnova L, Ferrando-May E, Hartung T, Brunner T, Leist M, Amelio I. Deconvoluting gene and environment interactions to develop an "epigenetic score meter" of disease. *EMBO Mol Med.* 2023;15:e18208.
103. Mukherjee S, Dasgupta S, Mishra PK, Chaudhury K. Air pollution-induced epigenetic changes: disease development and a possible link with hypersensitivity pneumonitis. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2021;28:55981–56002.
104. Gondalia R, Baldassari A, Holliday KM, Justice AE, Mendez-Giraldez R, Stewart JD, et al. Methylome-wide association study provides evidence of particulate matter air pollution-associated DNA methylation. *Environ Int.* 2019;132:104723.
105. Raffington L. Utilizing epigenetics to study the shared nature of development and biological aging across the lifespan. *NPJ Sci Learn.* 2024;9:24.
106. Ricciotti E, FitzGerald GA. Prostaglandins and inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31:986–1000.
107. Wilson AM, Ryan MC, Boyle AJ. The novel role of C-reactive protein in cardiovascular disease: risk marker or pathogen? *Int J Cardiol.* 2006;106:291–7.
108. Banecki KMRM, Dora KA. Endothelin-1 in health and disease. *Int J Mol Sci.* 2023;24:11295.
109. Tang Z, Guo J, Zhou J, Yu H, Wang Y, Lian X, Ye J, He X, Han R, Li J, Huang S. The impact of short-term exposures to ambient NO₂, O₃, and their combined oxidative potential on daily mortality. *Environ Res.* 2024;241:117634.
110. Humphrey JL, Kinnee EJ, Robinson LF, Clougherty JE. Disentangling impacts of multiple pollutants on acute cardiovascular events in New York city: a case-crossover analysis. *Environ Res.* 2024;242:117758.
111. Weichenthal S, Pinault LL, Burnett RT. Impact of oxidant gases on the relationship between outdoor fine particulate air pollution and nonaccidental, cardiovascular, and respiratory mortality. *Sci Rep.* 2017;7:16401.
112. Matthiessen C, Lucht S, Hennig F, Ohlwein S, Jakobs H, Jöckel KH, Moebus S, Hoffmann B, Heinz Nixdorf Recall Study Investigative Group. Long-term exposure to airborne particulate matter and NO₂ and prevalent and incident metabolic syndrome - results from the Heinz Nixdorf Recall Study. *Environ Int.* 2018;116:74–82.
113. Lind PM, Lind L. Are persistent organic pollutants linked to lipid abnormalities, atherosclerosis and cardiovascular disease? A review. *J Lipid Atheroscler.* 2020;9:334–48.
114. Wang Z, Zhou Y, Xiao X, Liu A, Wang S, Preston RJS, Zaytseva YY, He G, Xiao W, Hennig B, Deng P. Inflammation and cardiometabolic diseases induced by persistent organic pollutants and nutritional interventions: effects of multi-organ interactions. *Environ Pollut.* 2023;339:122756.
115. Holme JA, Brinchmann BC, Refsnes M, Låg M, Øvrevik J. Potential role of polycyclic aromatic hydrocarbons as mediators of cardiovascular effects from combustion particles. *Environ Health.* 2019;18:74.

116. Brinchmann BC, Skuland T, Rambøl MH, Szoke K, Brinchmann JE, Gutleb AC, Moschini E, Kubatova A, Kukowski K, Le Ferrec E, Lagadic-Gossman D, Schwarze PE, Låg M, Refsnes M, Øvrevik J, Holme JA. Lipophilic components of diesel exhaust particles induce pro-inflammatory responses in human endothelial cells through AhR dependent pathway(s). *Part Fibre Toxicol*. 2018;15:21.
117. Wang C, Petriello MC, Zhu B, Hennig B. PCB 126 induces monocyte/macrophage polarization and inflammation through AhR and NF-κB pathways. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2019;367:71–81.
118. Hou P, Fang J, Liu Z, Shi Y, Agostini M, Bernassola F, Bove P, Candi E, Rovella V, Sica G, Sun Q, Wang Y, Scimeca M, Federici M, Mauriello A, Melino G. Macrophage polarization and metabolism in atherosclerosis. *Cell Death Dis*. 2023;14:691.
119. Wahlang B, Barney J, Thompson B, Wang C, Hamad OM, Hoffman JB, Petriello MC, Morris AJ, Hennig B. Editor's highlight: PCB126 exposure increases risk for peripheral vascular diseases in a liver injury mouse model. *Toxicol Sci*. 2017;160:256–67.
120. Petriello MC, Hoffman JB, Sunkara M, Wahlang B, Perkins JT, Morris AJ, Hennig B. Dioxin-like pollutants increase hepatic flavin containing monooxygenase (FMO3) expression to promote synthesis of the pro-atherogenic nutrient biomarker trimethylamine N-oxide from dietary precursors. *J Nutr Biochem*. 2016;33:145–53.
121. Yang S, Li X, Yang F, Zhao R, Pan X, Liang J, Tian L, Li X, Liu L, Xing Y, Wu M. Gut microbiota-dependent marker TMAO in promoting cardiovascular disease: inflammation mechanism, clinical prognostic, and potential as a therapeutic target. *Front Pharmacol*. 2019;10:1360.
122. Yang B, Wang Y, Qin Q, Xia X, Liu Z, Song E, Song Y. Polychlorinated biphenyl quinone promotes macrophage-derived foam cell formation. *Chem Res Toxicol*. 2019;32:2422–32.
123. Liu J, Yang B, Wang Y, Wu Y, Fan B, Zhu S, Song E, Song Y. Polychlorinated biphenyl quinone promotes macrophage polarization to CD163+ cells through Nrf2 signaling pathway. *Environ Pollut*. 2020;257:113587.
124. Meneguzzi A, Fava C, Castelli M, Minuz P. Exposure to perfluoroalkyl chemicals and cardiovascular disease: experimental and epidemiological evidence. *Front Endocrinol*. 2021;12:706352.
125. Fenton SE, Ducatman A, Boobis A, DeWitt JC, Lau C, Ng C, Smith JS, Roberts SM. Per- and polyfluoroalkyl substance toxicity and human health review: current state of knowledge and strategies for informing future research. *Environ Toxicol Chem*. 2021;40:606–30.
126. Friedman H, Taub HA, Sturr JF, Church KL, Monty RA. Hypnotizability and speed of visual information processing. *Int J Clin Exp Hypn*. 1986;34:234–41.
127. Wang T, Jiang Z, Zhao B, Gu Y, Liou K-N, Kalandiyur N, Zhang D, Zhu Y. Health co-benefits of achieving sustainable net-zero greenhouse gas emissions in California. *Nat Sustainability*. 2020;3:597–605.
128. Burkhardt JB, Burns N, Mobley D, Pressman JG, Magnuson ML, Speth TF. Modeling PFAS removal using granular activated carbon for full-scale system design. *J Environ Eng (New York)*. 2022;148:1–11.
129. Leung SCE, Shukla P, Chen D, Eftekhari E, An H, Zare F, Ghasemi N, Zhang D, Nguyen NT, Li Q. Emerging technologies for PFOS/PFOA degradation and removal: a review. *Sci Total Environ*. 2022;827:153669.
130. Yeager RA, Smith TR, Bhatnagar A. Green environments and cardiovascular health. *Trends Cardiovasc Med*. 2020;30:241–246.

131. Butsch C, Beckers LM, Nilson E, Frassl M, Brennholt N, Kwiatkowski R, Soder M. Health impacts of extreme weather events - cascading risks in a changing climate. *J Health Monit.* 2023;8:33–56.
132. Maestas MM, Brook RD, Ziemba RA, Li F, Crane RC, Klaver ZM, Bard RL, Spino CA, Adar SD, Morishita M. Reduction of personal pm(2.5) exposure via indoor air filtration systems in Detroit: an intervention study. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2019;29:484–490.
133. Newman JD, Bhatt DL, Rajagopalan S, Balmes JR, Brauer M, Breysse PN, Brown AGM, Carnethon MR, Cascio WE, Collman GW, et al. Cardiopulmonary impact of particulate air pollution in high-risk populations: Jacc state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76:2878–2894.
134. Juneja Gandhi T, Garg PR, Kurian K, Bjurgert J, Sahariah SA, Mehra S, Vishwakarma G. Outdoor physical activity in an air polluted environment and its effect on the cardiovascular system-a systematic review. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19:10547.