

UNIVERSIDADE NOVE DE JULHO – UNINOVE

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação (PPGCR)

PIETRA PETRICA NEVES

**ALTERAÇÕES CARDÍACAS DA PROLE DE ANIMAIS EXPOSTOS À
POLUIÇÃO DO AR: IMPACTO DO TREINAMENTO FÍSICO**

Orientadora: Profa. Dra. Kátia De Angelis

São Paulo

2026

UNIVERSIDADE NOVE DE JULHO – UNINOVE

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação (PPGCR)

PIETRA PETRICA NEVES

**ALTERAÇÕES CARDÍACAS DA PROLE DE ANIMAIS EXPOSTOS À
POLUIÇÃO DO AR: IMPACTO DO TREINAMENTO FÍSICO**

Orientadora: Profa. Dra. Kátia De Angelis

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em
Ciências da Reabilitação – Universidade Nove de Julho (UNINOVE)
como requisito para obtenção do grau de doutor (a) em Ciências

São Paulo

2026

Neves, Pietra Petrica.

Alterações cardíacas da prole de animais expostos à poluição do ar: impacto do treinamento físico. / Pietra Petrica Neves. 2026.

81 f.

Tese (Doutorado)- Universidade Nove de Julho - UNINOVE, São Paulo, 2026.

Orientador (a): Prof^ª. Dr^ª. Kátia De Angelis.

1. MP2,5. 2. Exposição gestacional. 3. Gravidez. 4. Prole. 5. Treinamento físico. 6. Ecocardiograma. 7. Inflamação.

I. Angelis, Kátia De. II. Título

CDU 615.8

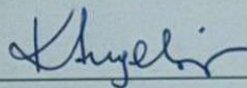
São Paulo, 07 de abril de 2026.

TERMO DE APROVAÇÃO

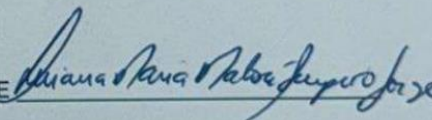
Aluno(a): PIETRA PETRICA NEVES

Título da Tese: "ALTERAÇÕES CARDÍACAS DA PROLE DE ANIMAIS EXPOSTOS À POLUIÇÃO DO AR: IMPACTO DO TREINAMENTO FÍSICO"

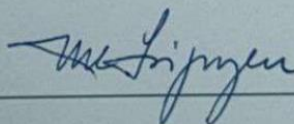
Presidente: PROF(A). DR(A). KÁTIA DE ANGELIS



Membro: PROF(A). DR(A). LUCIANA MARIA MALOSÁ SAMPAIO JORGE



Membro: PROF(A). DR(A). MARIA CLÁUDIA IRIGOYEN



Dedicatória

Dedico este trabalho especialmente a Deus por permitir mais esta importante etapa na minha vida, a minha família Célia, Giovanna, Sidnei, Nicole, Henry, Vô João e Vó Tereza. À minha orientadora Dra. Kátia De Angelis, pela dedicação, orientação e generosidade que possibilitaram a elaboração deste trabalho.

Agradecimentos

Meus agradecimentos especialmente à minha orientadora Dra. Kátia De Angelis pelo incentivo, paciência e aconselhamento que contribuíram para o meu desenvolvimento acadêmico. Seu acolhimento e generosidade mostrou-se fundamental no desenvolvimento deste trabalho.

À Universidade Nove de Julho – UNINOVE, agradeço pela infraestrutura e pela oportunidade oferecida e a bolsa de estudos.

À CAPES pelo apoio financeiro na forma de bolsa de estudos.

Agradeço à Faculdade de Medicina da USP e à professora Mariana Veras, que proporcionaram acesso ao aparelho e estrutura para a realização da exposição à poluição do ar e por todos os ensinamentos, que possibilitaram esta tese a ser concluída.

Agradeço ao Instituto do Coração e à Profa. Dra. Maria Claudia Irigoyen e Prof.Dr. Bruno Durante, que proporcionaram acesso ao aparelho e estrutura para viabilização das análises ecocardiográficas realizadas nesta tese.

Devo imensa gratidão a 2 pesquisadoras, hoje doutoras, que por meio de suas teses de doutorado, se fez possível este projeto, minha eterna gratidão a Dra. Sarah Cristina Ferreira Freitas e a Dra. Marina Henriques Rascio Dutra.

À minha família minha mãe Célia Cristina Petrica e ao meu padrasto Sidnei Alves de Araújo, pelo acolhimento e referência de estudo e trabalho.

A minha irmã gêmea Giovanna Petrica que me auxiliou e sempre estendeu a mão, por compartilhar a sua generosidade e amor em todos os momentos.

Aos meus irmãos Nicole Petrica Araújo e Henry Petrica Araújo, meus avôs Tereza de Jesus Petrica e João Batista Petrica, meu tio Antônio Petrica que me auxiliaram na estruturação psicológica deste estudo.

Não poderia deixar de agradecer também as incríveis pessoas que conheci ao longo dessa jornada, de modo especial á: Marina e a Carol, que compartilharam comigo todos os sentimentos da pós-graduação, espero que posemos continuar caminhando juntas.

A todos do laboratório de fisiologia translacional, Sarah, Maycon, Tânia, Danielle, Victor, Antônio, Marina, Carol, Gabriel agradeço imensamente pelo acolhimento e sem a ajuda de todos nunca teria conseguido e serei eternamente grata.

Aos animais que possibilitaram este estudo e aos quais procurei dedicar toda prudência e devido respeito.

E, finalmente, aos membros da banca pelas suas valorosas contribuições.

**O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de
Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de
Financiamento 001, Processo no 88887.820422/2023-00**

RESUMO

A poluição atmosférica representa uma das principais ameaças à saúde pública e está associada a doenças cardiorrespiratórias. Embora alguns efeitos gestacionais da exposição ao material particulado fino (MP_{2,5}) já tenham sido descritos, seus impactos sobre o sistema cardiovascular da prole, bem como o papel do treinamento físico nessa condição não são conhecidos. Este estudo teve como objetivo investigar os efeitos do treinamento físico em parâmetros morfofuncionais cardíacos, autonômicos e inflamatórios na prole de ambos os sexos de ratas Wistar expostas ao MP_{2,5} durante a gestação. As mães foram expostas ao MP 2,5 em um concentrador de partículas do 5º ao 21º dia de gestação. A prole foi distribuída em grupos de machos (M) e de fêmeas (F) (n=6-8 sexo/grupo): controles (CM, CF), expostos (EM, EF) e expostos treinados (TM, TF). O treinamento físico (8 semanas, 40-60% da velocidade máxima) foi iniciado após o desmame, seguido de avaliações de morfometria e função cardíaca por ecocardiograma, da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) por métodos lineares e não lineares e da inflamação sistêmica por ELISA. A exposição gestacional induziu a redução do diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (LVEDD;d), aumento da IL-6 e da razão IL-6/IL-10 em ambos os sexos. No grupo EM observou-se redução da massa do ventrículo esquerdo (VE) avaliada pelo eco e pelo peso úmido do tecido, da velocidade do anel mitral durante a sístole (S') e durante o enchimento ventricular tardio (A'), acompanhada do aumento da relação enchimento precoce/tardio do VE (E/A). No grupo EF houve redução da variância do intervalo de pulso (Var IP). O treinamento físico aumentou a capacidade funcional, a fração de ejeção (FE), a Var IP e o componente vagal (HF), enquanto reduziu o TNF-alfa, a IL-6, a razão IL-6/IL-10 e a razão SD2/SD1 (desvio padrão instantâneo/longo prazo) em ambos os sexos. Especificamente no grupo TM, houve aumento da espessura do septo (IVS;d) e da parede posterior (PPVE;d) do VE, com redução do tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV) e do índice de performance miocárdico (IPM). No grupo TF, observou-se aumento do IVS;d, da S' e da IL-10. Nas análises de correlação de Pearson, observou-se correlação negativa entre Var IP e IL-6/IL-10 ($r = -0,62$; $p = 0,0014$), bem como entre IL-6/IL-10 com MVE ($r = -0,76$; $p = 0,0001$) e com o IPM ($r = -0,79$; $p = 0,0001$), sugerindo interação entre disfunção autonômica, desequilíbrio inflamatório e comprometimento estrutural e funcional cardíaco. A exposição gestacional ao MP_{2,5} promoveu alterações morfofuncionais e inflamatórias persistentes, com maior suscetibilidade dos machos. O treinamento físico aeróbico atenuou essas disfunções, exercendo papel cardioprotetor e preventivo na prole.

Palavras-Chave: MP_{2,5}, Exposição gestacional, gravidez, prole, treinamento físico, ecocardiograma, inflamação.

ABSTRACT

Air pollution poses one of the main threats to public health and is associated with cardiorespiratory diseases. Although some gestational effects of exposure to fine particulate matter (PM_{2.5}) have already been described, its impacts on the cardiovascular system of offspring, as well as the role of exercise training in this context, remain unknown. This study aimed to investigate the effects of exercise training on cardiac, autonomic, and inflammatory morphofunctional parameters in the offspring of both sexes of Wistar rats exposed to PM_{2.5} during pregnancy. The mothers were exposed to PM_{2.5} in a particle concentrator from the 5th to the 21st day of gestation. The offspring were divided into male (M) and female (F) groups (n=6–8 per sex/group): controls (CM, CF), exposed (EM, EF), and exposed-trained (TM, TF). Exercise training (8 weeks, 40–60% of maximum speed) was initiated after weaning, followed by assessments of cardiac morphology and function by echocardiography, heart rate variability (HRV) using linear and nonlinear methods, and systemic inflammation by ELISA. Prenatal exposure led to a reduction in left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD;d) and increased IL-6 and IL-6/IL-10 ratio in both sexes. In the EM group, a reduction was observed in left ventricular (LV) mass as assessed by echocardiography and tissue wet weight, as well as in mitral annular velocity during systole (S') and during late ventricular filling (A'), accompanied by an increase in the LV early-to-late filling ratio (E/A). In the EF group, there was a reduction in pulse interval variance (Var IP). Exercise training increased functional capacity, ejection fraction (EF), Var IP, and the vagal component (HF), while reducing TNF- α , IL-6, the IL-6/IL-10 ratio, and the SD2/SD1 ratio (instantaneous/long-term standard deviation) in both sexes. Specifically in the TM group, there was an increase in the thickness of the septum (IVS;d) and the posterior wall (PPVE;d) of the LV, with a reduction in isovolumetric relaxation time (IVRT) and the myocardial performance index (MPI). In the TF group, an increase in IVS;d, S', and IL-10 was observed. In Pearson correlation analyses, a negative correlation was observed between Var IP and IL-6/IL-10 ($r = -0.62$; $p = 0.0014$), as well as between IL-6/IL-10 and LV mass ($r = -0.76$; $p = 0.0001$) and with IPM ($r = -0.79$; $p = 0.0001$), suggesting an interaction between autonomic dysfunction, inflammatory imbalance, and structural and functional cardiac impairment. Prenatal exposure to PM_{2.5} caused persistent morphofunctional and inflammatory changes, with males showing greater susceptibility. Aerobic exercise training attenuated these dysfunctions, exerting a cardioprotective and preventive role in the offspring.

Keywords: PM_{2.5}, gestational exposure, pregnancy, offspring, physical training, echocardiography, inflammation.

Sumário	
Dedicatória	5
Agradecimentos	6
RESUMO	8
ABSTRACT	9
1. INTRODUÇÃO	11
1.1 Poluição do ar por micropartículas e o risco à saúde da população	11
1.2 A poluição do ar e o risco cardiovascular	14
1.3 Efeitos da poluição do ar sobre a gestação e descendentes	17
1.4 A poluição do ar e exercício físico	18
2. OBJETIVO	23
2.1 Objetivos específicos	23
3. MATERIAIS E MÉTODOS	24
3.1 Desenho experimental	25
3.2 Exposição de MP2,5 em modelo animal	26
3.3 Medidas metabólicas	27
3.4 Treinamento físico.....	27
3.5 Função cardíaca.....	28
3.6 Avaliações da variabilidade da frequência cardíaca	29
3.6.1 Canulação.....	29
3.7 Avaliações de inflamação	31
3.7.1 Mediadores inflamatórios	31
4. ANÁLISE ESTATÍSTICA	32
5. RESULTADOS	33
5.1 Peso corporal	33
5.2 Teste de esforço máximo.....	33
5.3 Avaliações ecocardiográficas	34
5.3.1 Morfometria cardíaca.....	34
5.3.2 Função sistólica	37
5.3.4 Doppler tecidual	41
5.3.5 Função cardíaca global	43
5.4 Avaliações da variabilidade da frequência cardíaca	44
5.5 Mediadores inflamatórios	49
6. DISCUSSÃO	53
7. CONCLUSÃO	62
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	63

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Esquema do desenho experimental do protocolo desenvolvido com ratas Wistar gestantes, expostas ou não à poluição do ar (Genitoras).

Figura 2. Esquema do desenho experimental do protocolo desenvolvido com ratos Wistar expostos ou não à poluição do ar *in útero* (Prole).

Figura 3. Diâmetro do ventrículo esquerdo (LVEDD), espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo em diástole (PPVEdd), espessura do septo interventricular em diástole (IVS;d), obtida por avaliação ecocardiográfica após 60 dias de protocolo nos grupos de prole de machos e fêmeas controles (CM e CF), expostos (EM e EF) e expostos treinados (TM e TF). Dados representados como média $\pm$ desvio padrão da média. * $p < 0,05$ vs. CM; & $p < 0,05$ vs. EM; # $p < 0,05$ vs. CF.

Figura 4. Fração de ejeção (FE) e encurtamento fracional do ventrículo esquerdo (EF), obtida por ecocardiografia após 60 dias de protocolo nos grupos de prole de machos e fêmeas controles (CM e CF), expostos (EM e EF) e expostos treinados (TM e TF). Dados representados como média $\pm$ desvio padrão da média. * $< 0,05$ vs. CM; & $p < 0,05$ vs. EM; # $p < 0,05$ vs. CF; † $p < 0,05$ vs. EF.

Figura 5. Fração de ejeção (FE) e encurtamento fracional do ventrículo esquerdo (EF), obtida por ecocardiografia após 60 dias de protocolo nos grupos de prole de machos e fêmeas controles (CM e CF), expostos (EM e EF) e expostos treinados (TM e TF). Dados representados como média $\pm$ desvio padrão da média. * $< 0,05$ vs. CM; & $p < 0,05$ vs. EM; # $p < 0,05$ vs. CF; † $p < 0,05$ vs. EF.

Figura 6. Tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV), obtido por ecocardiografia após 60 dias de protocolo nos grupos de prole de machos e fêmeas controles (CM e CF), expostos (EM e EF) e expostos treinados (TM e TF). Dados representados como média $\pm$ desvio padrão da média. & $p < 0,05$ vs. EM.

Figura 7. Velocidade da onda E (enchimento ventricular precoce) e da onda A (enchimento ventricular tardio), obtidas por ecocardiografia após 60 dias de protocolo experimental nos grupos de prole de machos e fêmeas controles (CM e CF), expostos (EM e EF) e expostos treinados (TM e TF). & $p < 0,05$ vs. EM; § $p < 0,05$ vs. TM.

Figura 8. Relação E/A, obtida por ecocardiografia após 60 dias de protocolo nos grupos de prole de machos e fêmeas controles (CM e CF), expostos (EM e EF) e expostos treinados (TM e TF). Dados representados como média $\pm$ desvio padrão da média. * $p < 0,05$ vs. CM; & $p < 0,05$ vs. EM.

Figura 9. Velocidade sistólica do anel mitral (S'), obtida por ecocardiografia após 60 dias de protocolo experimental nos grupos de prole de machos e fêmeas controles (CM e CF), expostos (EM e EF) e expostos treinados (TM e TF). Dados representados como média $\pm$ desvio padrão da média. * $p < 0,05$ vs. CM; & $p < 0,05$ vs. EM; # $p < 0,05$ vs. CF.

Figura 10. Avaliação ecocardiográfica dos parâmetros A' (enchimento ventricular tardio) e E' (enchimento ventricular precoce), após 60 dias de protocolo experimental nos grupos de prole de

machos e fêmeas controles (CM e CF), expostos (EM e EF) e expostos treinados (TM e TF). Dados representados como média $\pm$ desvio padrão da média. * $p < 0,05$ vs. CM; & $p < 0,05$ vs. EM; § $p < 0,05$ vs. TM; # $p < 0,05$ vs. CF.

Figura 11. Índice de performance miocárdica (IPM), parâmetro de função global do ventrículo esquerdo, obtido por ecocardiografia após 60 dias de protocolo nos grupos de prole de machos e fêmeas controles (CM e CF), expostos (EM e EF) e expostos treinados (TM e TF). Dados representados como média $\pm$ desvio padrão da média. \$ $p < 0,05$ vs. EM.

Figura 12. Razão SD2/SD1 da variabilidade da frequência cardíaca (VFC), obtida pelos métodos não lineares, após 60 dias de protocolo experimental nos grupos de machos e fêmeas controles (CM e CF), expostos (EM e EF) e treinados (TM e TF). Dados representados como média $\pm$ desvio padrão da média. * $p < 0,05$ vs. CM; & $p < 0,05$ vs. EM; # $p < 0,05$ vs. CF; † $p < 0,05$ vs. EF.

Figura 13. Expoente de correlação de longo prazo da análise de flutuações detrend (DFA α_2) da variabilidade da frequência cardíaca (VFC), obtido pelos métodos não lineares, após 60 dias de protocolo experimental nos grupos de machos e fêmeas controles (CM e CF), expostos (EM e EF) e treinados (TM e TF). Dados representados como média $\pm$ desvio padrão da média. * $p < 0,05$ vs. CM; & $p < 0,05$ vs. EM; # $p < 0,05$ vs. CF; † $p < 0,05$ vs. EF.

Figura 14. Razão IL-6/IL-10 (balanço pró/anti-inflamatório) sistêmico, após 60 dias de protocolo nos grupos de prole de machos e fêmeas controles (CM e CF), expostos (EM e EF) e expostos treinados (TM e TF). Dados representados como média $\pm$ desvio padrão da média. * $p < 0,05$ vs. CM; & $p < 0,05$ vs. EM; # $p < 0,05$ vs. CF; † $p < 0,05$ vs. EF.

Figura 15. Análises de correlação de Pearson entre parâmetros de variabilidade da frequência cardíaca e a razão IL-6/IL-10. **(a)** Correlação negativa entre VAR e IL-6/IL-10 ($r = -0,62$; $p = 0,0014$). **(b)** Correlação positiva entre SD2/SD1 e IL-6/IL-10 ($r = 0,55$; $p = 0,0020$).

Figura 16. Análises de correlação de Pearson entre a razão IL-6/IL-10 e parâmetros ecocardiográficos. **(a)** Correlação negativa entre IL-6/IL-10 e S' ($r = -0,56$; $p = 0,0025$). **(b)** Correlação negativa entre IL-6/IL-10 e MVE ($r = -0,76$; $p = 0,0001$).

LISTA DE TABELA

Tabela 1. Peso corporal, peso do ventrículo esquerdo (VE) e razão VE/peso corporal da prole após 60 dias de protocolo experimental nos grupos controles (CM, CF), expostos (EM, EF) e treinados (TM, TF).

Tabela 2. Teste de esforço da prole após 60 dias de protocolo experimental nos grupos de machos e fêmeas controles (CM e CF), machos e fêmeas expostos (EM e EF) e machos e fêmeas treinados (TM e TF).

Tabela 3. Morfometria cardíaca após 60 dias de protocolo experimental nos grupos de machos controles (CM), fêmeas controles (CF), machos expostos (EM), fêmeas expostas (EF), machos treinados (TM) e fêmeas treinadas (TF).

Figura 4. Massa do ventrículo esquerdo, obtida por avaliação ecocardiográfica após 60 dias de protocolo nos grupos de prole de machos e fêmeas controles (CM e CF), expostos (EM e EF) e expostos treinados (TM e TF). Dados representados como média $\pm$ desvio padrão da média. * $p < 0,05$ vs. CM; & $p < 0,05$ vs. EM; § $p < 0,05$ vs. TM.

Tabela 5. Função sistólica do ventrículo esquerdo, após 60 dias de protocolo experimental nos grupos de machos controles (CM), fêmeas controles (CF), machos expostos (EM), fêmeas expostas (EF), machos treinados (TM) e fêmeas treinadas (TF).

Tabela 6. Função sistólica do ventrículo esquerdo, após 60 dias de protocolo experimental nos grupos de machos controles (CM), fêmeas controles (CF), machos expostos (EM), fêmeas expostas (EF), machos treinados (TM) e fêmeas treinadas (TF).

Tabela 7. Função diastólica do ventrículo esquerdo, após 60 dias de protocolo experimental nos grupos de machos e fêmeas controles (CM e CF), expostos (EM e EF) e treinados (TM e TF).

Tabela 8. Avaliação ecocardiográfica dos parâmetros A' (enchimento ventricular tardio), E' (enchimento ventricular precoce) e S' (velocidade sistólica do anel mitral), após 60 dias de protocolo experimental nos grupos de machos e fêmeas controles (CM e CF), expostos (EM e EF) e treinados (TM e TF).

Tabela 9 – Resultados da análise de correlação de Pearson entre a variável VAR e os parâmetros A', TRIV, IPM, S' e FE. Os dados são expressos como coeficiente de correlação (r) e respectivos valores de p. Correlações negativas indicam relação inversa entre as variáveis, enquanto correlações positivas indicam relação direta. Foi adotado nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

Tabela 10. Parâmetros de variabilidade da frequência cardíaca (VFC) obtidos pelos métodos lineares após 60 dias de protocolo experimental nos grupos de machos e fêmeas controles (CM e CF), machos e fêmeas expostos (EM e EF) e machos e fêmeas treinados (TM e TF).

Tabela 11. Correlações de Pearson entre a variância do IP com parâmetros ecocardiográficos.

Tabela 12. Mediadores inflamatórios sistêmicos após 60 dias de protocolo experimental nos grupos de machos e fêmeas controles (CM e CF), machos e fêmeas expostos (EM e EF) e machos e fêmeas treinados (TM e TF).

Lista de abreviaturas e siglas

AF: banda de alta frequência

AHA: Associação Americana do Coração

Alfa BF: índice Alfa

ApEn: Approximate Entropy

AQG :Diretrizes de Qualidade do Ar

AVE: acidente vascular encefálico

BF abs: banda de baixa frequência absoluta

BF/AF: razão entre banda de baixa frequência e alta frequência cardíaca (também chamado de balanço simpatovagal cardíaco)

BF: banda de baixa frequência

CAT: catalase

CEUA: Comitê de Ética no Uso de Animais

CF: prole fêmeas controles

CM: prole machos controles

DCV: doença cardiovascular

DP: desvio padrão

E, A: velocidades de enchimento ventricular precoce e tardio

E/A: razão entre as velocidades E e A

EF: prole fêmeas expostas

ELISA: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

EM: prole machos expostos

EO: estresse oxidativo

EPA: Agência Americana de Proteção Ambiental

EUA: Estados Unidos da América

FC: frequência cardíaca

FC:Frequência Cardíaca

FE: fração de ejeção

FRAP: capacidade antioxidante não enzimática

FS: fração de encurtamento

GPx: glutathione peroxidase

H₂O₂: peróxido de hidrogênio

HAPC: concentrador de partículas do ambiente Harvard

IL: interleucina

IP: intervalo de pulso

IPM: índice de performance miocárdica

IVS;d: espessura do septo interventricular em diástole

LVEDD;d: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo

LVPW;d: espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo em diástole

MP: material particulado

MP₁₀: matéria particulada com diâmetro aerodinâmico menor do que 10 µm

MP_{2,5} ou fina: matéria particulada com diâmetro aerodinâmico menor do que 2,5 µm

MVE: massa ventricular esquerda

NADPH: nicotiamide adenine dinucleotide phosphate

OMS: Organização Mundial da Saúde

PA: pressão arterial

PAD: pressão arterial diastólica

PAM: pressão arterial média

PAS: pressão arterial média

PE: polietileno

S', E', A': velocidades sistólica, diastólica precoce e tardia do anel mitral

SampEn: Sample Entropy

SNA: sistema nervoso autônomo

SOD: superóxido dismutase

TBARS: substância reativas ao ácido tiobarbitúrico

TF: prole fêmeas expostas treinadas

TM: prole machos expostos treinados

TNF-alfa: fator de necrose tumoral alfa

TRIV: tempo de relaxamento isovolumétrico

Var IP: variância do intervalo de pulso

VFC: variabilidade da frequência cardíaca

VPAS: variabilidade da pressão arterial sistólica

1. INTRODUÇÃO

1.1 Poluição do ar por micropartículas e o risco à saúde da população

A poluição atmosférica constitui uma das principais ameaças contemporâneas à saúde pública e ao equilíbrio climático global. De acordo com estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS), aproximadamente 4,2 milhões de mortes prematuras anuais estão relacionadas à exposição a poluentes atmosféricos, principalmente em decorrência de acidente vascular cerebral, doenças cardiovasculares, câncer de pulmão e enfermidades respiratórias crônicas. As principais fontes de emissão incluem a queima de combustíveis fósseis, a geração de energia, os sistemas de aquecimento residencial, bem como atividades agrícolas e processos industriais que envolvem incineração (1).

O material particulado (MP) constitui uma mistura heterogênea de partículas sólidas e líquidas suspensas na atmosfera, com variações em termos de tamanho, composição química e propriedades físico-químicas. Entre seus constituintes mais comuns, destacam-se nitratos, sulfatos, carbono elementar e orgânico, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (HAPs), endotoxinas, fragmentos celulares e uma ampla gama de metais de transição, como ferro, cobre, níquel, zinco e vanádio (1). A composição do MP apresenta elevada variabilidade espacial e temporal, refletindo tanto as características das fontes emissoras (por exemplo, combustão de combustíveis fósseis, processos industriais e queimadas agrícolas) quanto as condições atmosféricas locais, que influenciam processos de transformação, transporte e deposição (2).

Inicialmente, a composição do material particulado (MP) foi medida e regulamentada com base no diâmetro aerodinâmico e na massa das partículas, priorizando aquelas com até 10 μm (MP_{10}), capazes de penetrar na árvore traqueobrônquica e atingir as vias aéreas superiores e médias. Em 1997, os padrões anuais e de 24 horas foram estendidos ao $\text{MP}_{2,5}$ (diâmetro aerodinâmico $\leq 2,5 \mu\text{m}$), ampliando o entendimento acerca da fração de partículas que alcança as pequenas vias aéreas e os alvéolos pulmonares (WHO, 2021) (1,4).

Evidências epidemiológicas e toxicológicas apontam o $\text{MP}_{2,5}$ como a fração mais crítica do ponto de vista sanitário, uma vez que sua dimensão reduzida permite não apenas a deposição profunda no trato respiratório, mas também a translocação para a circulação sistêmica. Esse processo desencadeia uma cascata de respostas biológicas, incluindo inflamação crônica de baixo grau, estresse oxidativo, disfunção endotelial, alteração da variabilidade autonômica cardíaca e aceleração da aterosclerose, mecanismos que explicam

a forte associação entre a exposição ao MP_{2,5} e o aumento da morbimortalidade cardiovascular e respiratória (1,2).

Dados recentes evidenciam que cerca de 80% da população mundial está exposta a concentrações de poluição do ar que ultrapassam os limites estabelecidos pelas Diretrizes de Qualidade do Ar (Air Quality Guidelines – AQG) da OMS. A atualização dessas diretrizes, publicada em 2021, reduziu substancialmente os valores de referência para exposição ao material particulado fino (MP_{2,5}), estabelecendo um limite anual de 5 µg/m³ e um limite de 24 horas de 15 µg/m³(1). Essa revisão baseou-se em evidências epidemiológicas robustas que demonstraram não existir nível seguro de exposição ao MP_{2,5}, dada a sua capacidade de penetrar profundamente no sistema respiratório, alcançar a corrente sanguínea e induzir respostas inflamatórias, estresse oxidativo, disfunção endotelial e maior risco de desfechos cardiovasculares e respiratórios adversos (2,22).

Em um estudo sobre a composição do MP na maior cidade industrial da China, constatou-se que Xangai apresentava elevadas concentrações de chumbo atmosférico, com média de 515 ng/m³ em 2001, mesmo após o banimento da gasolina com chumbo implementado quatro anos antes (3). Esse achado evidencia que a principal fonte de poluição do ar na cidade não estava relacionada predominantemente ao tráfego veicular, mas sim à emissão contínua de metais pesados provenientes de atividades industriais. Além disso, a concentração média anual de MP_{2,5} atingiu 84 ± 30 µg/m³ nas áreas mais poluídas e 41 ± 10 µg/m³ nas áreas menos poluídas, valores significativamente superiores aos padrões internacionais de qualidade do ar. Para efeito comparativo, a Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos (EPA) estabelece como aceitáveis concentrações médias anuais de até 15 µg/m³, enquanto os limites de 24 horas não devem exceder 35 µg/m³ (3). Em complemento, considerando uma média horária de 25 µg/m³ de MP_{2,5}, o acúmulo ao longo de um dia resultaria em aproximadamente 600 µg/m³ em 24 horas. Esse valor é muito superior aos padrões de qualidade do ar estabelecidos por agências regulatórias. A título de comparação, a EPA recomenda, para o MP_{2,5}, um limite de 35 µg/m³ em 24 horas e de 15 µg/m³ como média anual. Já a OMS, em sua atualização de 2021, estabeleceu limites ainda mais rigorosos: 15 µg/m³ em 24 horas e 5 µg/m³ como média anual (1,4).

Em um estudo realizado em seis cidades brasileiras (São Paulo, Rio de Janeiro, Belo Horizonte, Curitiba, Porto Alegre e Recife), constatou-se que a principal fonte de emissão de MP_{2,5} em todas elas estavam associada à queima de combustíveis fósseis pelo setor de transportes. As concentrações médias anuais de MP_{2,5} observadas foram de 28,0; 17,2; 14,7; 14,4; 13,4 e 7,3 µg/m³, respectivamente. Entre os municípios avaliados, São Paulo, a

cidade mais populosa do país, apresentou níveis de poluição atmosférica superiores aos valores recomendados por agências internacionais de saúde ambiental, fato particularmente relevante diante do potencial impacto adverso sobre a saúde pública (5).

O consenso científico acerca dos efeitos adversos da poluição atmosférica sobre a mortalidade populacional não foi imediato, uma vez que as primeiras investigações apresentavam limitações metodológicas e escassez de evidências epidemiológicas consistentes. Apenas três décadas mais tarde, a EPA reconheceu oficialmente que a inalação de partículas finas (MP2,5) está diretamente associada ao aumento da mortalidade prematura, mesmo em concentrações comparáveis às vivenciadas cotidianamente pela população norte-americana (4).

Nesse intervalo, estudos longitudinais e multicêntricos de grande escala consolidaram a relação entre níveis elevados de poluição atmosférica e o aumento da mortalidade diária, além de demonstrarem que a exposição prolongada e contínua ao MP2,5 intensifica o risco de doenças cardiovasculares e respiratórias, reduz a qualidade de vida e contribui para a diminuição da expectativa de vida (6,7). Esses achados forneceram a base científica para a formulação de diretrizes internacionais mais restritivas, incluindo a atualização publicada pela Organização Mundial da Saúde em 2021, que estabeleceu novos parâmetros de qualidade do ar voltados à proteção da saúde humana (1).

Apesar do consenso consolidado quanto aos efeitos adversos da poluição atmosférica sobre a saúde humana, persiste uma lacuna significativa no entendimento dos mecanismos biológicos subjacentes que explicam tais desfechos. A maior parte das evidências disponíveis deriva de estudos epidemiológicos populacionais, que estabelecem associações robustas entre exposição e morbimortalidade, mas não elucidam integralmente os processos fisiopatológicos envolvidos. Até o momento, ainda são relativamente escassos os dados provenientes de estudos clínicos controlados e de experimentação laboratorial, capazes de aprofundar a compreensão causal sobre como a poluição do ar desencadeia inflamação sistêmica, estresse oxidativo, disfunção endotelial e alterações cardiovasculares e respiratórias (2,8).

O modelo de exposição adotado neste estudo apoia-se em evidências experimentais previamente estabelecidas, que demonstraram de forma consistente os efeitos adversos da poluição sobre a gestação e o desenvolvimento fetal. Em diferentes abordagens, Veras e colaboradores evidenciaram que a exposição pré-natal ao MP2,5 compromete a morfologia e a funcionalidade placentária, altera a vascularização e a dinâmica do transporte materno-fetal e reduz taxas de implantação e viabilidade embrionária (40,41). Estudos subsequentes também identificaram repercussões sistêmicas duradouras,

incluindo aumento da lipoperoxidação miocárdica e inflamação pulmonar em animais expostos durante o período pré e pós-natal (45), reforçando o impacto persistente da exposição in útero. Em conjunto, esses achados fundamentam a utilização de modelos de exposição concentrada ao MP2,5 como o Harvard Ambient Particle Concentrator (HAPC) por reproduzirem de forma precisa a composição e os efeitos biológicos da poluição atmosférica real (38,39).

1.2 A poluição do ar e o risco cardiovascular

Estudos vêm demonstrando os prejuízos causados pela poluição do ar, evidenciando o aumento da mortalidade por doenças respiratórias e câncer de pulmão em não fumantes que vivem em áreas com altas concentrações de MP2,5 (9,10). Em adição, estudos vêm destacando que essas partículas finas suspensas no ar são prejudiciais a outras regiões do organismo de maneira sistêmica e têm sugerido uma relação direta entre a poluição do ar e diferentes tipos de doenças crônicas, como diabetes e doenças cardiovasculares (11,12).

As doenças cardiovasculares são, atualmente, a principal causa de mortalidade e morbidade, sendo mais prevalentes que a mortalidade por câncer nos Estados Unidos, de acordo com a American Heart Association (AHA) (13). De maneira geral, o infarto do miocárdio (14), o acidente vascular encefálico (AVE) (15), as arritmias e a insuficiência cardíaca constituem as principais enfermidades associadas ao sistema cardiovascular e estão diretamente relacionadas à inalação de MP2,5 (16). Além das doenças cardiovasculares, estudos observacionais e epidemiológicos também sugerem uma influência da poluição do ar sobre o aumento da pressão arterial e o desenvolvimento de hipertensão.

Brook et al. (2002) evidenciaram que a exposição ao MP2,5 e ao ozônio (O₃), na concentração de 150 µg/m³, em adultos saudáveis, causa vasoconstrição da artéria braquial em repouso (12). Esse efeito está correlacionado à redução do fluxo sanguíneo na artéria coronária, representada por uma diminuição de aproximadamente 0,1 mm, que pode ser um indicador importante de risco em pessoas com condições cardiovasculares pré-existent. Esses achados estão em consonância com um estudo realizado em Isfahan, que observou aumento nas internações de pacientes com histórico de doenças cardíacas 48 horas após alta exposição à poluição do ar, em comparação com dias de menor poluição (17).

A exposição prolongada à poluição atmosférica tem sido associada ao aumento da incidência de insuficiência cardíaca, acompanhada pela perda da contratilidade dos cardiomiócitos ventriculares e pelo desenvolvimento de hipertrofia compensatória (18,23).

De forma consistente, Wold et al. (2012) demonstraram que a exposição crônica ao MP2,5 em ratos induziu remodelamento cardíaco adverso, caracterizado pelo aumento de marcadores de hipertrofia, fibrose miocárdica e disfunção contrátil ventricular, configurando um fenótipo inicial de insuficiência cardíaca. Em paralelo, Shah et al. (2013), em uma meta-análise global, identificaram que aumentos diários nos níveis de MP2,5 estão associados à elevação nas hospitalizações e na mortalidade por insuficiência cardíaca (2,12% por 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$), com efeitos mais pronunciados no próprio dia da exposição. Esses achados, em conjunto, reforçam a noção de que a poluição do ar atua não apenas como gatilho para exacerbações agudas da insuficiência cardíaca, mas também como fator etiológico de alterações estruturais e funcionais do miocárdio ao longo do tempo (17,18,19).

Evidências epidemiológicas recentes têm associado a poluição do ar às arritmias cardíacas, sugerindo um impacto negativo na funcionalidade eletrofisiológica do coração. Um artigo recente revisou os avanços na relação entre poluição e disfunções cardíacas, explorando as arritmias induzidas por seis poluentes comuns: material particulado, monóxido de carbono, sulfeto de hidrogênio, dióxido de enxofre, dióxido de nitrogênio e ozônio. A revisão concentrou-se nas alterações dos canais iônicos causadas pelos poluentes, tanto de forma direta quanto por vias mediadas por sinalização intracelular, e identificou áreas promissoras para pesquisas futuras. Apesar de existir uma quantidade significativa de estudos sobre arritmias induzidas pela poluição do ar, poucos investigaram os efeitos dos poluentes em nível celular, especialmente aqueles relacionados a mecanismos mais complexos (20).

Uma revisão narrativa recente sobre poluição e alterações cardiovasculares avaliou inicialmente 800 estudos publicados nos últimos sete anos nas bases de dados *PubMed* e *Web of Science*, selecionando 78 para inclusão. A análise da literatura revelou associações significativas entre a poluição do ar, especialmente o MP2,5, e o aumento do risco de pressão arterial elevada, síndrome coronariana aguda, infarto do miocárdio, arritmia cardíaca e insuficiência cardíaca. Os principais mecanismos subjacentes aos efeitos adversos da poluição do ar incluem estresse oxidativo, inflamação sistêmica, disfunção endotelial, desequilíbrio autonômico e trombogenicidade. Essa revisão destacou a relevância global da poluição do ar para a saúde cardiovascular, enfatizando a necessidade urgente de padrões mais rigorosos de qualidade do ar a fim de mitigar o impacto das doenças cardiovasculares associadas à poluição (21).

Brook et al. (2002) também relataram um aumento de 6 mmHg na pressão arterial diastólica (PAD) em indivíduos saudáveis expostos a partículas finas e O_3 . Esses estudos reforçam que a exposição à poluição do ar constitui um potencial fator de risco para o

desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Embora os mecanismos pelos quais o MP afeta o sistema cardiovascular ainda não sejam completamente compreendidos, evidências crescentes sugerem que esses efeitos estão associados à disfunção endotelial, aterosclerose, vasoconstrição, aumento da pressão arterial, alterações no processo de coagulação, inflamação, estresse oxidativo (EO) e desequilíbrio autonômico (16,22,23).

A variabilidade da pressão arterial (VPA), da frequência cardíaca (VFC) e o sistema barorreflexo um mecanismo dependente da regulação autonômica que controla a pressão arterial momento a momento fornecem informações sobre a função e o balanço autonômico sobre o coração e os vasos (24). Sabe-se que os prejuízos ao sistema nervoso autônomo estão diretamente relacionados ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares (23,24). Nesse sentido, foi observado que pessoas expostas a locais com maiores taxas de poluição do ar apresentaram modulação parassimpática cardíaca reduzida, indicando prejuízo no sistema nervoso autônomo (SNA) (25,26). Além disso, o aumento da pressão arterial e da mortalidade relacionada ao diabetes mellitus (DM) ocorre entre indivíduos que residem em locais mais poluídos e com longo tempo de exposição ao MP, estando essa associação presente mesmo em concentrações relativamente baixas de poluição do ar medidas no estudo (27).

Nessa perspectiva, em nosso grupo de pesquisa já foi observado, em modelos de doenças crônicas, um desbalanço autonômico caracterizado principalmente pelo aumento da atividade simpática e pela diminuição da atividade parassimpática, como visto em modelos experimentais de hipertensão, menopausa e diabetes (28,29). Também foi possível identificar, em nossos trabalhos, correlações entre as alterações de parâmetros do SNA e o estresse oxidativo (30), bem como com o aumento de mediadores pró-inflamatórios (29).

Destaca-se que a inflamação leve e persistente, assim como o estresse oxidativo, são fatores que parecem se correlacionar com o desenvolvimento de doenças crônicas. Sabe-se que a ativação de macrófagos e o aumento da atividade de enzimas durante a inflamação levam à produção de espécies reativas de oxigênio, podendo, assim, acentuar o estresse oxidativo (31,32).

Em síntese, as evidências disponíveis demonstram de forma consistente que a poluição atmosférica, em especial a exposição ao MP_{2,5}, representa um importante fator de risco cardiovascular. Seus efeitos vão além do desencadeamento de respostas inflamatórias e de estresse oxidativo, englobando alterações no SNA, disfunção endotelial, remodelamento cardíaco e aceleração da aterogênese. Tanto estudos experimentais quanto epidemiológicos corroboram a associação entre a poluição do ar e o aumento da incidência

de hipertensão, arritmias, insuficiência cardíaca e eventos coronarianos agudos. Assim, a poluição atmosférica deve ser reconhecida não apenas como um problema ambiental, mas também como um determinante crítico da saúde cardiovascular, reforçando a urgência de políticas públicas voltadas à redução da exposição populacional e à mitigação de seus impactos clínicos e socioeconômicos.

1.3 Efeitos da poluição do ar sobre a gestação e descendentes

Os estudos sobre os efeitos da poluição do ar em gestantes têm se tornado cada vez mais frequentes, especialmente considerando que o MP_{2,5} pode ultrapassar a barreira placentária. A exposição a altos níveis de poluição durante a gestação pode resultar em danos a longo prazo ainda não totalmente compreendidos. Quando o MP ultrapassa a barreira placentária, pode afetar o desenvolvimento embrionário e a maturação das células germinativas, ocasionando prejuízos importantes na formação e na função dos órgãos, além de aumentar o risco de doenças futuras. O aumento nas taxas de mortalidade infantil está diretamente relacionado à interferência da poluição durante a gestação. O MP também tem sido associado ao comprometimento do desenvolvimento de órgãos como os pulmões, resultando em maior morbidade respiratória. Ademais, estudos demonstram que o baixo peso ao nascer, uma medida facilmente obtida, está diretamente associado ao desenvolvimento intrauterino e pode ser influenciado pela exposição à poluição do ar durante a gestação (33).

A OMS, em 2005, publicou um consenso sobre mortalidade infantil, evidenciando a associação entre a exposição de gestantes à poluição do ar e o aumento desse desfecho (34). Estudos apontaram que mães expostas à poluição durante o período gestacional apresentaram maior risco de mortalidade pós-natal decorrente de doenças respiratórias (35). Além disso, observou-se que áreas mais poluídas, quando comparadas a áreas menos poluídas, apresentaram maiores taxas de mortalidade infantil por doenças respiratórias (36,37).

Estudos experimentais demonstram que a poluição afeta o desenvolvimento e a gestação em animais, piorando a oxigenação placentária, reduzindo visivelmente o tamanho dos fetos e induzindo falhas na implantação uterina (38–40). Além desses efeitos, também foi observada a diminuição da proporção de nascimentos entre machos e fêmeas, bem como alterações morfológicas na placenta (40–42). Vale ressaltar que essas modificações podem acompanhar o feto ao longo da vida. Poucos estudos têm analisado o desenvolvimento da prole exposta à poluição durante a gestação, mas evidências sugerem

prejuízos a longo prazo: foi demonstrado que a exposição à poluição do ar nas fases pré-natal e durante o período gestacional pode levar a déficits nas habilidades cognitivas da prole e à redução na quantidade de alvéolos, resultando em espaços alveolares aumentados e elastância pulmonar elevada nos estágios iniciais da vida. Esses achados sugerem que a exposição ao MP_{2,5} durante o desenvolvimento pulmonar prejudica o processo de alveolarização e altera as propriedades fisiológicas ainda no útero, possivelmente causando ou favorecendo efeitos adversos associados ao MP na vida adulta (43,44).

Ainda não estão totalmente esclarecidos os mecanismos pelos quais a poluição do ar pode afetar direta ou indiretamente o coração. Em camundongos expostos à poluição atmosférica durante o período gestacional e submetidos à exposição continuada por três meses após o nascimento, foi possível observar aumento da lipoperoxidação no miocárdio, em comparação com animais controle, além de leve inflamação no parênquima pulmonar decorrente da poluição (45). Em proles de ratas expostas à poluição durante a gestação, nosso grupo identificou aumento da pressão arterial, diminuição da sensibilidade barorreflexa, prejuízo em parâmetros da VPA e da VFC, elevação de IL-6 e redução da capacidade antioxidante total cardíaca (FRAP) após 60 dias de protocolo. Ademais, como abordado anteriormente, destaca-se que o comprometimento do SNA pode desencadear morbidade e mortalidade quando associado a fatores de risco, como hipertensão e diabetes.

Dessa forma, é de extrema importância a investigação de fatores desencadeantes, como o MP_{2,5}, e sua interferência no SNA, bem como a influência sobre o sistema cardiovascular.

1.4 A poluição do ar e exercício físico

O exercício físico é uma terapia não farmacológica importante, capaz de atenuar disfunções cardiovasculares em diversas comorbidades. Estudos iniciais demonstraram que níveis mais elevados de atividade física estão diretamente relacionados a um menor risco de doenças cardiovasculares (46). Um estudo clássico analisou a incidência de DCV entre condutores de ônibus que recolhiam tarifas em Londres, relatando uma menor incidência em comparação com os motoristas dos mesmos ônibus, que eram menos ativos fisicamente. Em Taiwan, indivíduos saudáveis que se exercitavam regularmente por apenas 15 minutos diários apresentaram mortalidade 14% menor e expectativa de vida três anos maior em comparação com pessoas sedentárias (47).

A redução do risco cardiovascular promovida pelo treinamento físico pode ser quantificada pela relação dose–resposta entre a atividade física e o risco de doença arterial coronariana. Indivíduos que atendiam às diretrizes básicas de atividade física dos Estados Unidos apresentaram risco 14% menor de desenvolver doença arterial coronariana em comparação com aqueles que não praticavam nenhuma atividade física. Aqueles que atendiam às diretrizes avançadas apresentaram risco 20% menor de mortalidade por doença coronariana. Além disso, níveis mais elevados de atividade física resultaram em reduções adicionais modestas de risco, e até mesmo níveis abaixo da diretriz básica estiveram associados a menor risco, reforçando a recomendação de que qualquer quantidade de atividade física é melhor do que nenhuma (48).

O exercício físico regular pode reduzir a mortalidade e está associado à melhora das funções autonômicas e cardíacas. Nosso grupo de pesquisa vem demonstrando esses efeitos em diferentes modelos experimentais: ratas diabéticas ooforectomizadas submetidas a treinamento (49), ratas espontaneamente hipertensas ooforectomizadas (50) e em modelos de síndrome metabólica e menopausa (51). Nossos resultados evidenciam que o treinamento físico tem como um de seus principais mecanismos adaptativos a melhora do balanço autonômico e o aumento do tônus parassimpático, acompanhados de bradicardia de repouso.

Na literatura, essas evidências já estão bem estabelecidas e sugerem que o exercício físico traz múltiplos benefícios à saúde. No entanto, quando se considera a prática de atividade física em ambientes poluídos, os resultados ainda se mostram controversos. Em pacientes com doença cardíaca isquêmica ou doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), observou-se que os benefícios da caminhada sobre a função cardíaca e pulmonar foram prejudicados e até anulados quando realizada em ambiente poluído. Além disso, em pacientes com cardiopatia isquêmica expostos a poluentes do trânsito, embora tenha havido redução dos benefícios pulmonares, foi constatada melhora na rigidez arterial em decorrência da caminhada (52). Ademais, uma revisão recente demonstrou fortes evidências de que o exercício físico, particularmente quando realizado por um período superior a seis meses, exerce efeito benéfico sobre a função cardíaca e a remodelação em indivíduos com doença coronariana ou insuficiência cardíaca (53).

Contrariando esse estudo, há outros que mostraram que indivíduos sem histórico de doença cardiovascular, expostos a MP_{10} e $MP_{2,5}$ (em concentrações altas ou baixas de poluição), mantiveram o efeito protetor da atividade física moderada ou vigorosa, reduzindo o risco de DCV (54). Em pessoas com histórico prévio de infarto do miocárdio, praticantes ou não de atividades ao ar livre, residentes em áreas com baixas concentrações de NO_2 (<

14,3 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) ou altas concentrações de NO_2 ($> 20,9 \mu\text{g}/\text{m}^3$), observou-se associação entre maior risco de infarto do miocárdio e poluição, descrita apenas em não praticantes de atividade física; esse efeito não foi identificado entre os praticantes (55). Importante destacar que, embora tenha sido encontrada correspondência entre maior risco de infarto do miocárdio e poluição em indivíduos sedentários, os efeitos benéficos induzidos pela atividade física se sobrepõem aos efeitos prejudiciais da poluição do ar (56,57).

Os dados coletados em humanos expostos à poluição indicam prejuízos significativos na população com fatores de risco cardiovascular. Em modelos animais, tanto ratos normotensos quanto espontaneamente hipertensos expostos à poluição veicular apresentaram disfunção cardíaca após uma sessão de exercício agudo, simulada pela administração de dobutamina uma droga utilizada para aumentar a frequência cardíaca de forma semelhante ao esforço físico. No entanto, os ratos espontaneamente hipertensos mostraram-se mais suscetíveis ao estresse cardíaco do que os animais saudáveis, evidenciando aumento da frequência cardíaca (FC) e redução da sua recuperação (58). Por outro lado, estudos sobre os efeitos do treinamento físico em animais expostos à poluição do ar residual industrial concluíram que a exposição a esses poluentes não levou a alterações em marcadores de estresse oxidativo. Ademais, o treinamento físico aumentou a tolerância ao exercício, elevou a atividade da SOD e reduziu a peroxidação lipídica nos músculos esqueléticos (59).

Em relação à prole de ratas submetidas a dieta hipercalórica, verificou-se aumento dos níveis de gordura corporal e do peso corporal em comparação à prole controle desmamada. O efeito da dieta rica em gordura foi atenuado pela atividade de corrida materna, enquanto a suscetibilidade ao O_3 foi exacerbada na prole de mães sedentárias (60).

Olivo et al. (2022) investigaram o impacto do treinamento físico aeróbico na mitigação dos danos inflamatórios induzidos pela exposição a partículas de diesel (DEP) nos sistemas respiratório e cardiovascular. Utilizando camundongos machos da linhagem BALB/c, os animais foram submetidos a um protocolo de treinamento de 10 semanas, seguido de exposição às DEPs em uma câmara ambiental. Os resultados indicaram que a exposição às DEPs reduziu a VFC e a elasticidade do sistema respiratório, além de aumentar a inflamação pulmonar. O treinamento físico prévio impediu o aumento de marcadores inflamatórios, com exceção da elasticidade do sistema respiratório, da quantidade de fibras de colágeno e da expressão de óxido nítrico sintase induzível, e promoveu aumento na expressão de citocinas anti-inflamatórias. No entanto, apesar da atenuação nos marcadores pró-inflamatórios e do aumento das vias anti-inflamatórias, tais modificações não foram suficientes para prevenir os danos crônicos no pulmão e no sistema

cardiovascular provocados pelas partículas de exaustão de diesel, conforme observado nos resultados do estudo (61).

Determinar o equilíbrio entre os benefícios da atividade física e os potenciais efeitos adversos da maior exposição à poluição do ar durante o exercício tem importantes implicações para a saúde pública. Uma revisão abrangente analisou evidências de estudos em humanos e animais sobre os efeitos combinados da atividade física e da poluição do ar nos desfechos cardiovasculares e em outros resultados de saúde. Também foram discutidos os mecanismos fisiopatológicos subjacentes à exposição à poluição do ar e os efeitos protetores da atividade física, com ênfase no estresse oxidativo e na inflamação. A conclusão do artigo destaca a necessidade urgente de mais pesquisas para determinar os limiares exatos em que exposições ambientais, como poluição do ar e ruído, se tornam prejudiciais à saúde humana. Embora a maioria dos dados publicados apoie os benefícios do exercício físico, mesmo em níveis mais elevados de poluição do ar, ainda existe uma lacuna significativa de conhecimento sobre os efeitos adversos da prática em ambientes poluídos, especialmente para indivíduos com DCV ou pulmonares pré-existentes, crianças e idosos. O artigo enfatiza a importância da implementação de tecnologias inovadoras, como sensores de baixo custo e aplicativos de smartphone, para aprimorar a avaliação pessoal da exposição a estressores ambientais. Além disso, recomenda intervenções no ambiente urbano para mitigar os impactos da poluição do ar e promover a prática de atividade física de forma segura. Por fim, ressalta a necessidade de diretrizes legislativas mais rígidas sobre a qualidade do ar na Europa, em consonância com as recomendações globais mais recentes da OMS (62).

Apesar de a literatura indicar que o exercício pode mitigar os efeitos prejudiciais da poluição sobre a saúde, ainda existem poucas evidências, especialmente em relação aos efeitos do treinamento físico aeróbico moderado ao longo da vida na prevenção de disfunções cardíacas, autonômicas, inflamatórias e de estresse oxidativo na vida adulta da prole de mães expostas à poluição do ar durante a gestação.

Sumarizando, a poluição do ar é um problema mundial de saúde pública que afeta grande parte da população de maneira inevitável. Embora seu impacto na saúde e os mecanismos pelos quais o MP_{2,5} atua no organismo ainda não sejam completamente compreendidos, diversos dados experimentais têm reforçado a relação entre a poluição urbana e doenças cardiovasculares, diabetes e outras doenças crônicas. Além disso, evidências indicam que a exposição ao MP durante o período gestacional provoca alterações significativas. Por outro lado, o treinamento físico é uma abordagem não farmacológica reconhecida por seus efeitos fisiológicos benéficos, inclusive em indivíduos

expostos à poluição. Alguns estudos demonstram que a prática regular de exercício pode reduzir os efeitos negativos da poluição sobre a saúde, mas ainda há poucas evidências acerca dos mecanismos envolvidos nesses benefícios e de seus efeitos na prole, sobretudo quando comparados os sexos. Dessa forma, torna-se relevante investigar os efeitos cardíacos e neuroinflamatórios (modulação autonômica cardíaca e mediadores de inflamação) da exposição à poluição do ar durante o período gestacional, bem como os efeitos do treinamento físico aeróbio nessa prole (de ambos os sexos) após o desmame e ao longo dos primeiros 60 dias de vida. Esta pesquisa poderá contribuir para o entendimento dos efeitos prejudiciais da poluição na prole de mães expostas ao ar poluído e esclarecer o papel do exercício físico na prevenção e atenuação dos danos causados pelo MP2,5. Os resultados poderão, ainda, fornecer subsídios para o desenvolvimento de terapias mais eficazes na prevenção e no tratamento dos prejuízos decorrentes da poluição, além de evidenciar eventuais diferenças precoces entre os sexos.

2. OBJETIVO

Investigar os efeitos cardíacos e neuroinflamatórios do treinamento físico na prole de ambos os sexos de ratas submetidas a exposição diária de MP2,5 durante a gestação.

2.1 Objetivos específicos

Avaliar e comparar a prole de ambos os sexos de ratas gestantes *Wistar* expostas ou não ao MP 2,5, e submetidas ou não ao treinamento físico, após 60 dias de vida, nos seguintes parâmetros:

- de morfometria cardíaca;
- de função sistólica e de função diastólica cardíaca;
- de função global cardíaca;
- de variabilidade da frequência cardíaca;
- inflamatórios sistêmicos.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Ratos Wistar machos e fêmeas (230–260 g) foram obtidos a partir do Biotério Central da Universidade Nove de Julho e mantidos nas instalações da Universidade Federal de São Paulo, para exposição à poluição. Receberam ração padrão laboratorial e água *ad libitum*, e permaneceram alojados em gaiolas contendo de 3 a 4 animais cada, a 22–24 °C, com ciclo claro/escuro de 12 h. Os procedimentos e protocolos seguiram as orientações de Ética em Cuidados de Animais Experimentais aprovadas pelo Comitê de Ética no Uso de Animais. Este projeto foi aprovado pelo CEUA da UNINOVE (CEUA 3141120421).

As fêmeas genitoras foram alojadas em número de 2 a 3 em cada caixa, com a presença de um macho para o acasalamento. Foram utilizados ratos Wistar (230–260 g) submetidos à monta (n=3 machos e 6 fêmeas). Assim que o acasalamento foi comprovado, o macho foi retirado.

O protocolo de exposição ao ar poluído por MP2,5 foi iniciado após 5 dias da confirmação do acasalamento, estendendo-se pelo restante dos 21 dias de gestação. As ratas gestantes não foram expostas à poluição do ar nos primeiros 5 dias de gravidez, a fim de permitir o período de implantação e reduzir casos de reabsorção e abortos. Para a realização desse estudo, 6 ratas Wistar foram colocadas para acasalar com 3 machos (2 fêmeas/1 macho em cada caixa).

Um total de 36 filhotes foi avaliado após 60 dias do nascimento, divididos em grupos (6-8 animais por sexo/grupo).

- Prole não exposto sedentário macho (CM)
- Prole exposto sedentário macho (EM)
- Prole exposto treinado macho (TM)
- Prole não exposto sedentário fêmea (CF)
- Prole exposto sedentário fêmea (EF)
- Prole exposto treinado fêmea (TF)

3.1 Desenho experimental

As fêmeas genitoras foram alojadas em número de duas por caixa, juntamente com a presença de um macho para o acasalamento. Foram utilizados ratos Wistar (230–260 g) submetidos à monta ($n = 3$ machos e 4 fêmeas por linhagem). Assim que o acasalamento foi comprovado, o macho foi retirado. O protocolo de exposição ao ar poluído por MP_{2,5} foi iniciado após 5 dias da confirmação do acasalamento, prolongando-se pelo restante dos 21 dias de gestação. As ratas gestantes não foram expostas à poluição do ar nos primeiros 5 dias de gravidez, a fim de permitir o período de implantação e reduzir os casos de reabsorção e abortos.

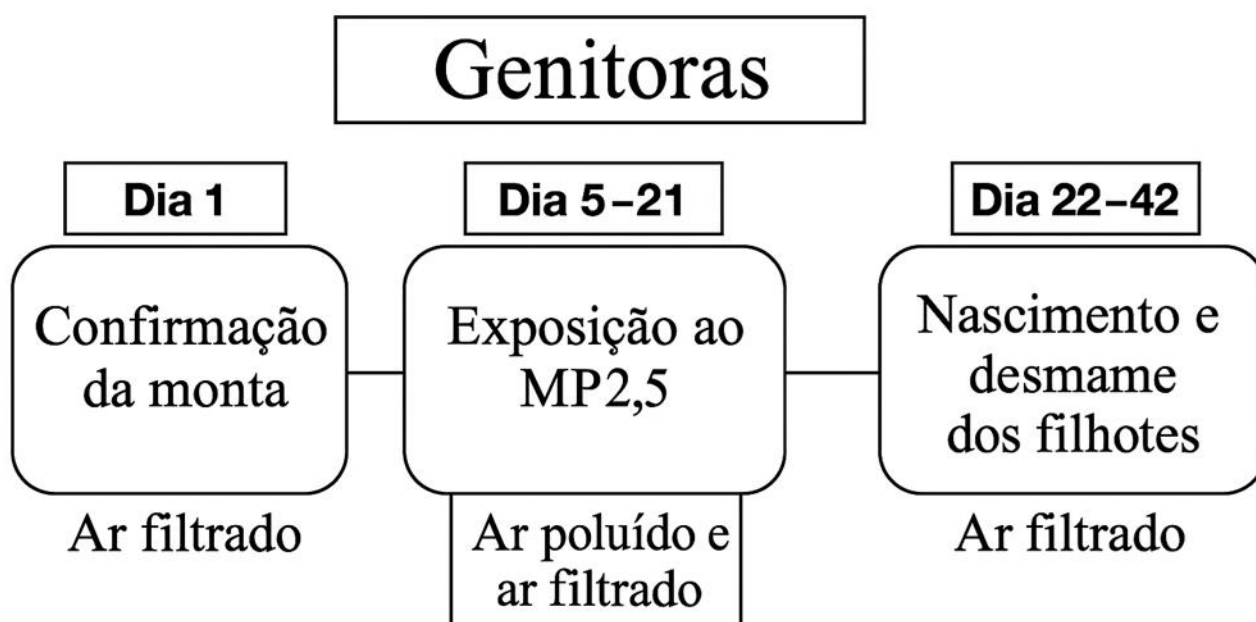


Figura 1. Esquema do desenho experimental do protocolo desenvolvido com ratas Wistar gestantes, expostas ou não à poluição do ar (Genitoras).

Prole

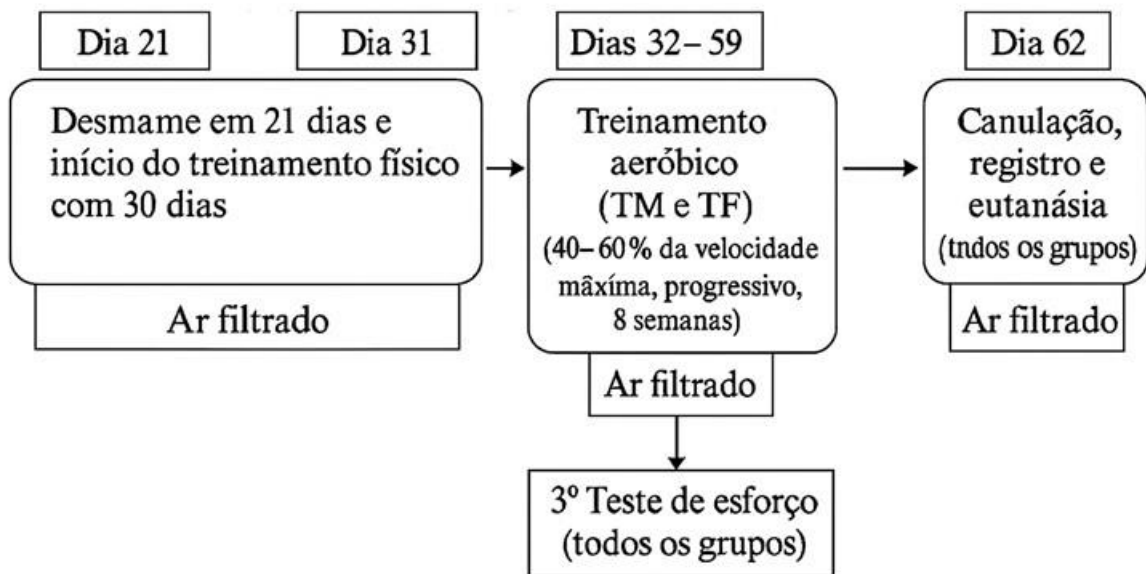


Figura 2. Esquema do desenho experimental do protocolo desenvolvido com ratos Wistar expostos ou não à poluição do ar *in útero* (Prole).

3.2 Exposição de MP2,5 em modelo animal

A exposição das genitoras à poluição foi realizada em um ambiente no qual a exposição a partículas finas (diâmetro aerodinâmico $\leq 2,5 \mu\text{m}$, MP2,5) foi obtida por meio de um concentrador de partículas do ambiente Harvard (HAPC), que utiliza a tecnologia de impactador virtual. A concentração de 24 h de MP2,5 foi determinada gravimetricamente por meio de impactadores de Harvard, operando com taxa de fluxo de 10 L/min e equipados com filtros de policarbonato. A exposição diária correspondeu a $600 \mu\text{g}/\text{m}^3$, valor máximo recomendado de MP2,5 por dia pela OMS. Os resultados foram expressos em $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Os animais foram expostos por 16 dias durante a gestação, após os 5 dias da confirmação do acasalamento.

Para se alcançar a concentração diária de $600 \mu\text{g}/\text{m}^3$, foi aplicado um cálculo baseado na concentração de poluentes no momento da exposição no concentrador, a qual variou de acordo com as características do ar ambiente (no exemplo, adotou-se o valor “20”).

Ex:

$$\frac{600}{24 \times 20} \times 60 = X \text{ horas de exposição}$$

$$\frac{600}{480} \times 60 = X \text{ horas de exposição}$$

$$1,25 \times 60 = X \text{ minutos de exposição}$$

$$X = 75 \text{ minutos de exposição}$$

No cálculo, considerou-se que 600 representava a quantidade de MP2,5 à qual os animais foram expostos; 24 correspondia ao número total de horas em um dia; 20 indicava a concentração de MP2,5 no momento da exposição; e 60 representava o número de minutos em uma hora.

3.3 Medidas metabólicas

A massa corporal dos animais foi avaliada semanalmente ao longo de todo o protocolo experimental, utilizando balança digital de precisão. Adicionalmente, o peso corporal foi registrado ao desmame e ao final dos 60 dias de intervenção. Após a eutanásia, os corações foram cuidadosamente dissecados, removidos e pesados para obtenção do peso absoluto do órgão. Para controlar possíveis variações relacionadas ao dimorfismo sexual e às diferenças individuais de massa corporal, foi calculado o peso relativo do coração por meio da normalização do peso do órgão pelo peso corporal total, utilizando a fórmula: (peso do coração/peso corporal) $\times$ 100. Essa abordagem permitiu comparações proporcionais e padronizadas entre os grupos experimentais.

3.4 Treinamento físico

Logo após o desmame, foi iniciado o treinamento físico. O teste de esforço consistiu em um protocolo escalonado com incrementos de velocidade de 0,3 km/h a cada 3 minutos, até que fosse atingida a velocidade máxima suportada pelos animais. O critério utilizado para a determinação da exaustão e interrupção do teste foi o momento em que o rato não conseguiu mais correr diante do incremento de velocidade da esteira (63). Ressalta-se que, em estudo prévio, foi demonstrada a relação entre a velocidade atingida no teste de esforço e a medida direta do consumo de oxigênio em ratos (64).

Os grupos submetidos ao treinamento aeróbio foram condicionados em um protocolo de exercício físico (40–60% da velocidade máxima alcançada no teste de esforço) em esteira ergométrica, com velocidade e carga progressivas, durante 8 semanas (65,66).

3.5 Função cardíaca

Após os 60 dias de protocolo, foram realizadas as avaliações ecocardiográficas no Instituto do Coração (InCor) da Faculdade de Medicina da USP. As análises foram conduzidas por um único observador, de forma cega quanto à identidade dos grupos experimentais. Em cada exame, foi coletado um total de cinco medidas para cada variável, sendo posteriormente calculados de acordo com as orientações da *American Society of Echocardiography* (67).

Os ratos foram anestesiados (Isoflurano administrado por via inalatória), a região torácica foi devidamente tricotomizada e os animais mantidos em decúbito dorsal para realização do exame no aparelho Sequoia 512 (ACUSON Corporation, Mountain View, CA). As imagens foram obtidas com um transdutor linear multifrequencial (10–14 MHz), que possibilitou a aquisição simultânea de imagens bidimensionais e unidimensionais, além do fluxo por efeito Doppler espectral. Os registros eletrocardiográficos foram obtidos mediante a colocação de três eletrodos para a derivação DII. Para o registro das imagens, foi utilizado gel de transmissão para ultrassom de viscosidade médio-alta (General Imaging Gel, ATL, Reedsville, USA).

As medidas morfométricas foram realizadas em modo M, guiado por imagens bidimensionais adquiridas no eixo curto paraesternal, ao nível dos músculos papilares do ventrículo esquerdo (VE), com os cortes obtidos perpendicularmente ao eixo longo do ventrículo. As mensurações foram realizadas no final da diástole e no final da sístole, identificados a partir do traçado eletrocardiográfico. Foram analisadas as seguintes variáveis morfométricas:

- Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (LVEDD; d, mm);
- Espessura do septo interventricular em diástole (IVS;d,mm);
- Espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo em diástole (PPVE;d,mm);
- Massa ventricular esquerda (MVE, mg).

Os índices de função sistólica, foram calculados pelo modo M, seguindo as recomendações da *American Society of Echocardiography* (67) e do Chamber Quantification Writing Group, desenvolvido em conjunto com a Associação Europeia de Ecocardiografia da Sociedade Europeia de Cardiologia. Foram utilizados os seguintes parâmetros:

- Fração de ejeção (FE%), estimada pela relação entre os volumes diastólico e sistólico finais do ventrículo esquerdo.
- Fração de encurtamento (FS%), obtida diretamente das medidas lineares pelo modo M.

A função diastólica foi analisada por meio da avaliação dos fluxos transmitral e da via de saída do VE, utilizando o Doppler pulsátil. A imagem apical de quatro câmaras foi empregada para posicionar o volume/amostra próximo à face ventricular da valva mitral. Foram determinados:

- Onda E (cm/s): velocidade máxima do enchimento ventricular precoce;
- Onda A (cm/s): velocidade de enchimento ventricular tardio;
- Relação E/A: relação entre as velocidades E e A;
- Tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV,ms): intervalo entre o final do fluxo sistólico e o início do fluxo diastólico mitral.

A avaliação por Doppler tecidual foi realizada a partir da imagem apical de quatro câmaras, com o volume/amostra posicionado sobre a região do anel mitral lateral. Foram obtidas as velocidades:

- S' (cm/s): velocidade sistólica do anel mitral;
- E' (cm/s): velocidade diastólica precoce do anel mitral;
- A' (cm/s): velocidade diastólica tardia do anel mitral.

A função cardíaca global foi avaliada pelo Índice de Performance Miocárdica (IPM), calculado pela fórmula:

$$IPM = TRIV + TCIV / TE$$

onde TRIV é o tempo de relaxamento isovolumétrico, TCIV o tempo de contração isovolumétrica e TE o tempo de ejeção ventricular.

3.6 Avaliações da variabilidade da frequência cardíaca

3.6.1 Canulação

Para obtenção do registro do intervalo de pulso foi realizada a canulação nos animais da prole aos 60 dias de protocolo. Os animais foram anestesiados com cetamina (80 mg/kg) e xilazina (12 mg/kg) para a implantação de cânula de polietileno (PE-10, com diâmetro interno de 0,01 mm, conectadas a uma peça de PE-50, com diâmetro interno de 0,05 mm). A cânula foi preenchida com soro fisiológico e posicionadas no interior da artéria carótida para registro da pressão arterial e da frequência cardíaca. A extremidade conectada ao transdutor de pressão foi fechada com pinos de aço inoxidável. A extremidade da cânula

de menor calibre (PE-10) foi introduzida na luz dos vasos. A cânula foi fixada com fio de algodão na artéria e na veia, e suas extremidade mais calibrosa foi passada subcutaneamente, exteriorizada no dorso da região cervical e fixada à pele com fio de algodão. Após o término da cirurgia, os animais foram tratados com uma única injeção de penicilina (Benzetacil®, Fontoura-Wyeth, 60.000 U).

Vinte e quatro horas após a cirurgia de canulação, foram realizados os registros de pressão arterial direta em todos os grupos animais do protocolo de 60 dias, com os ratos acordados e com livre movimentação na caixa. A cânula arterial foi conectada a um tubo de polietileno (PE-50), que, por sua vez, foi acoplado a um transdutor eletromagnético (Kent Instruments), conectado a um amplificador (General Purpose Amplifier – Stemtech, Inc.). O sinal analógico da pressão arterial foi convertido para digital (Stemtech, Inc.) e registrado em tempo real em um microcomputador com o sistema Windaq, utilizando frequência de amostragem de 2000 Hz por canal (68).

A partir do registro basal dos animais acordados, foi utilizada a ferramenta de análise tempo-frequência da variabilidade do intervalo de pulso (IP). Os parâmetros para análise no domínio do tempo consistiram no cálculo dos valores médios do IP, sendo suas variabilidades quantificadas pela variância do IP (VarIP).

A análise no domínio da frequência consistiu na decomposição do sistograma pela Transformada Rápida de Fourier (FFT). Após esse remodelamento matemático, foram obtidas as potências absolutas da banda de baixa frequência (BF: 0,20–0,75 Hz) (68).

A variabilidade da FC foi obtida pela análise do tacograma a partir do registro da PA, no qual a frequência dos batimentos determinada pelo intervalo entre dois picos sistólicos, denominado IP. O componente BF foi utilizado como índice da atividade simpática, enquanto o componente AF foi considerado um índice da atividade parassimpática. Foram avaliadas também as variáveis %BF (banda de baixa frequência do intervalo de pulso), %AF (banda de alta frequência do intervalo de pulso), RMSSD (raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre os intervalos R-R normais sucessivos) e VFC (69).

Neste estudo, foi realizada ainda a análise da plotagem de Poincaré, que, por meio de uma representação gráfica, permitiu estabelecer a correlação entre intervalos R-R sucessivos. O desvio padrão dos pontos perpendiculares (SD1) descreveu a variabilidade de curto prazo, causada principalmente pelo sistema nervoso parassimpático, podendo estar relacionado à raiz quadrada da média da soma dos quadrados das diferenças entre intervalos adjacentes (RMSSD) no domínio do tempo. O desvio padrão ao longo da linha (SD2), por outro lado, descreveu a variabilidade de longo prazo e mostrou-se relacionado às componentes LF e HF absolutas no domínio da frequência (70).

Adicionalmente, foi realizada a análise da entropia aproximada (ApEn), que mede a complexidade ou irregularidade do sinal e está relacionada à modulação vagal (RMSSD, AF absoluto), e da entropia amostral (SampEn), que é semelhante à ApEn, porém correlaciona-se negativamente com LF normalizado e com o balanço simpátovagal (71).

Por fim, acrescentou-se a análise de flutuação retificada em curto ($\alpha 1$) e em longo prazo ($\alpha 2$), caracterizada pela medida de correlações dentro do sinal. O parâmetro $\alpha 1$ apresentou correlação com BF e AF normalizados, balanço simpátovagal e a razão SD1/SD2. O parâmetro $\alpha 2$ mostrou melhor correlação com BF (72).

3.7 Avaliações de inflamação

Após as avaliações hemodinâmicas, os animais foram anestesiados e submetidos à eutanásia por decapitação. Em seguida, os órgãos foram coletados, congelados em nitrogênio líquido e armazenados em freezer a -80°C para posteriores análises.

3.7.1 Mediadores inflamatórios

Preparação: após as avaliações hemodinâmicas e a eutanásia, as amostras de plasma e soro foram coletadas e congeladas (-80°C) para posteriores dosagens.

Mediadores inflamatórios: as dosagens séricas foram realizadas em microplacas de 96 poços, sensibilizadas com anticorpo específico para a proteína de interesse, que se aderiu à parede dos poços por meio de um substrato imunoabsorvente. Foi realizado o bloqueio prévio de ligações inespecíficas, seguido da incubação das amostras experimentais contendo a proteína (antígeno) a ser dosada. Em seguida, procedeu-se à incubação com anticorpo ligado a enzima marcada com peroxidase e, posteriormente, à reação com cromógeno. Na mesma placa, foi construída a curva-padrão, utilizada para o cálculo da quantidade de proteína por poço.

A absorbância foi medida em leitor de ELISA, utilizando kits específicos para ratos: TNF- α , IL-6 e IL-10 (R&D) (73,74). O ensaio de dosagem seguiu as concentrações da curva-padrão específicas para cada substância. Ressalta-se que todas as medidas referentes aos tubos brancos da reação, curva-padrão, controles de qualidade do kit e amostras experimentais foram realizadas em duplicata.

4. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados foram expressos como média $\pm$ desvio padrão (média $\pm$ DP). Inicialmente, verificou-se a normalidade das distribuições por meio do teste de Shapiro–Wilk. Para as variáveis que apresentaram distribuição normal, aplicou-se a análise de variância de uma via (One-way ANOVA), seguida do pós-teste de Student–Newman–Keuls, com o objetivo de identificar diferenças específicas entre os grupos experimentais. Adicionalmente, foi realizada análise de correlação de Pearson para avaliar a associação entre as variáveis de interesse. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos em todas as análises.

5. RESULTADOS

5.1 Peso corporal

Os grupos de fêmeas (CF, EF e TF) apresentaram menor peso corporal que seus respectivos grupos de machos (CM, EM e TM). Além disto, foi observada diminuição do peso corporal nos animais do grupo TM em relação ao ME (Tabela 1).

Em relação ao peso do ventrículo esquerdo (VE), as fêmeas controles apresentaram redução em relação aos machos controles e o grupo exposto de machos (EM) apresentou redução em comparação ao grupo controle (CM). Já na razão VE/peso corporal, o grupo exposto macho apresentou redução em relação aos grupos controle macho e exposto fêmea (Tabela 1).

Tabela 1. Peso corporal, peso do ventrículo esquerdo (VE) e razão VE/peso corporal da prole após 60 dias de protocolo experimental nos grupos controles (CM, CF), expostos (EM, EF) e treinados (TM, TF).

	CM (n=6)	EM (n=7)	TM (n=8)	CF (n=6)	EF (n=6)	TF (n=7)
Peso (g)	328,3±7,1	343,6±5,7	322,5±6,1&	198,0±6,4*	210,0±2,5&	200,7±3,0§
Peso VE (g)	0,93±0,16	0,75±0,23*	0,85±0,08	0,71±0,05*	0,68±0,17	0,62±0,02
VE/Peso (g/g)	0,29±0,06	0,21±0,06*	0,27±0,03	0,34±0,05	0,32±0,06&	0,31±0,05

Dados representados como média ± erro padrão da média. Peso Corporal: inicial (logo após o desmame) e final (após 60 dias de protocolo). *p<0,05 vs. CM; &p<0,05 vs. EM; § p<0,05 vs. TM.

5.2 Teste de esforço máximo

Foi observado maior tempo de teste na esteira em ambos os grupos treinados (TM e TF) em relação aos grupos controles (CM e CF) e expostos (EM e EF) ao final do protocolo (Tabela 2).

Tabela 2. Teste de esforço da prole após 60 dias de protocolo experimental nos grupos de machos e fêmeas controles (CM e CF), machos e fêmeas expostos (EM e EF) e machos e fêmeas treinados (TM e TF).

	CM (n=6)	EM (n=6)	TM (n=8)	CF (n=6)	EF (n=6)	TF (n=8)
Tempo de teste (min)	21,3 ±1,2	21,1±0,1	28,1±1,0*&	20,5±2,0	21,5±0,1	29,7±1,8#†

Dados representados como média ± erro padrão da média. Teste de esforço: 3º teste (semana 8).

*p<0,05 vs. CM; &p<0,05 vs. EM; #p<0,05 vs. CF; † p<0,05 vs. EF.

5.3 Avaliações ecocardiográficas

5.3.1 Morfometria cardíaca

Em relação ao diâmetro ventricular em diástole (LVEDD;d), os machos expostos (EM) apresentaram valores menores que os machos controles (CM), o que não foi observado no grupo TM. As fêmeas expostas (EF) e treinadas (TF) também apresentaram diâmetro ventricular reduzido em comparação às fêmeas controles (CF) (Tabela 3; Figura 3).

Na análise da espessura do septo interventricular em diástole (IVS;d), os machos treinados (TM) exibiram valores maiores em relação aos machos controles (CM) e expostos (ME). De forma semelhante, as fêmeas treinadas (TF) apresentaram maior IVS;d quando comparadas às fêmeas controles (CF) (Tabela 3; Figura 3).

A análise da espessura da parede posterior em diástole (PPVE;d) revelou diferença significativa entre os machos treinados (TM) e os machos expostos (EM), com maior espessura nos animais treinados. Não foram observadas diferenças entre os grupos de fêmeas para esta variável (Tabela 3; Figura 3).

Quanto à massa ventricular esquerda (MVE), os machos expostos (EM) apresentaram valores menores em relação aos machos controles (CM). Por outro lado, os machos treinados (TM) mostraram aumento da massa ventricular quando comparados aos machos expostos (EM) e as fêmeas treinadas (TF) (Tabela 3; Figura 4).

Tabela 3. Morfometria cardíaca após 60 dias de protocolo experimental nos grupos de machos controles (CM), fêmeas controles (CF), machos expostos (EM), fêmeas expostas (EF), machos treinados (TM) e fêmeas treinadas (TF).

	CM (n=8)	EM (n=8)	TM (n=7)	CF (n=6)	EF (n=8)	TF (n=6)
LVEDD;d (mm)	8,3±0,7	7,3±0,6*	7,5±0,2	7,6±0,4	6,2±0,6#	6,2±0,6#
IVS;d (mm)	1,0±0,2	1,1±0,1	1,4±0,2*&	1,0±0,2	1,1±0,1	1,3±0,1#
PPVE;d (mm)	1,4±0,1	1,3±0,1	1,5±0,1&	1,2±0,2	1,3±0,1	1,3±0,1
MVE (mg)	774±115	592±86*	754±119&	566±127	467±85	498±109§

Dados representados como média ± desvio padrão da média. Espessura do septo interventricular em diástole (IVS;d), Espessura da parede posterior em diástole (PPVE;d), Diâmetro ventricular em diástole (LVEDD), e Massa ventricular esquerda (MVE), *p<0,05 vs. CM; & p <0,05 vs. EM; § p <0,05 vs. TM; # p <0,05 vs. CF.

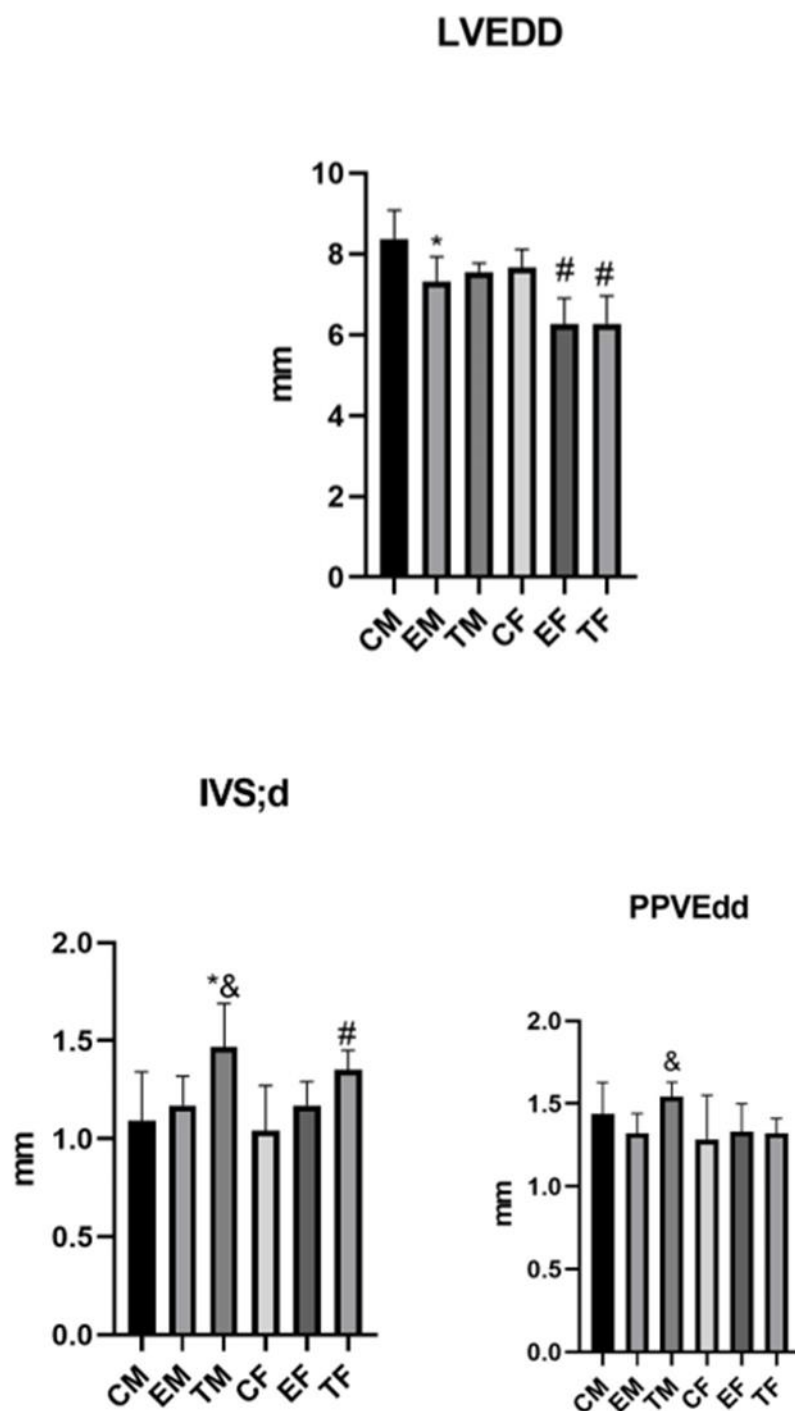


Figura 3. Diâmetro do ventrículo esquerdo (LVEDD), espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo em diástole (PPVEdd), espessura do septo interventricular em diástole (IVS;d), obtida por avaliação ecocardiográfica após 60 dias de protocolo nos grupos de prole de machos e fêmeas controles (CM e CF), expostos (EM e EF) e expostos treinados (TM e TF). Dados representados como média $\pm$ desvio padrão da média. * $p < 0,05$ vs. CM; & $p < 0,05$ vs. EM; # $p < 0,05$ vs. CF.

MVE
(Massa do ventrículo esquerdo)

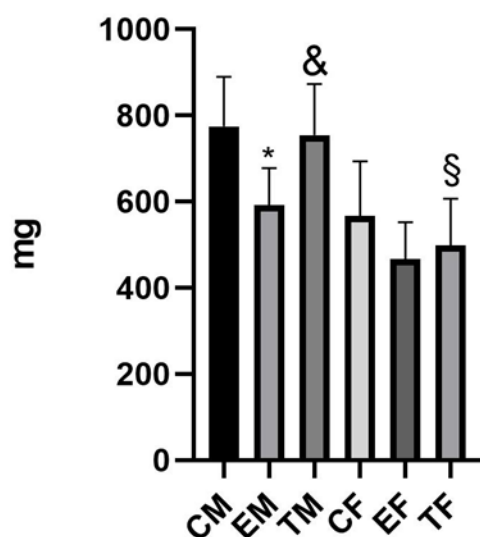


Figura 4. Massa do ventrículo esquerdo, obtida por avaliação ecocardiográfica após 60 dias de protocolo nos grupos de prole de machos e fêmeas controles (CM e CF), expostos (EM e EF) e expostos treinados (TM e TF). Dados representados como média $\pm$ desvio padrão da média. * $p < 0,05$ vs. CM; & $p < 0,05$ vs. EM; § $p < 0,05$ vs. TM.

5.3.2 Função sistólica

Na análise da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FE), os machos treinados (TM) apresentaram valores maiores em comparação aos machos expostos (EM). As fêmeas treinadas (TF) também apresentaram valores superiores em relação as fêmeas controle (CF) e as fêmeas expostas (EF) (Tabela 6; Figura 5).

Quanto à fração de encurtamento (FS), os machos treinados (TM) apresentaram valores maiores em comparação aos machos controle (CM) e aos machos expostos (EM). As fêmeas treinadas (TF) também exibiram valores superiores quando comparadas as fêmeas controles (CF) (Tabela 6; Figura 5).

Tabela 6. Função sistólica do ventrículo esquerdo, após 60 dias de protocolo experimental nos grupos de machos controles (CM), fêmeas controles (CF), machos expostos (EM), fêmeas expostas (EF), machos treinados (TM) e fêmeas treinadas (TF).

	CM (n=8)	EM (n=8)	TM (n=7)	CF (n=6)	EF (n=8)	TF (n=6)
FE (%)	56,8±7,2	56,3±7,3	67,1±3,3&	55,2±6,9	61,5±9,9	71,5±5,9#†
FS (%)	29,9±5,8	30,7±5,1	38,5±2,5*&	29,8±4,7	34,5±6,9	41,8±5,2#

Dados representados como média ± desvio padrão da média. Fração de ejeção (FE) e encurtamento fracional (EF). * p<0,05 vs. CM; & p<0,05 vs. EM; § p <0,05 vs. TM; # p <0,05 vs. CF; † p <0,05 vs. EF.

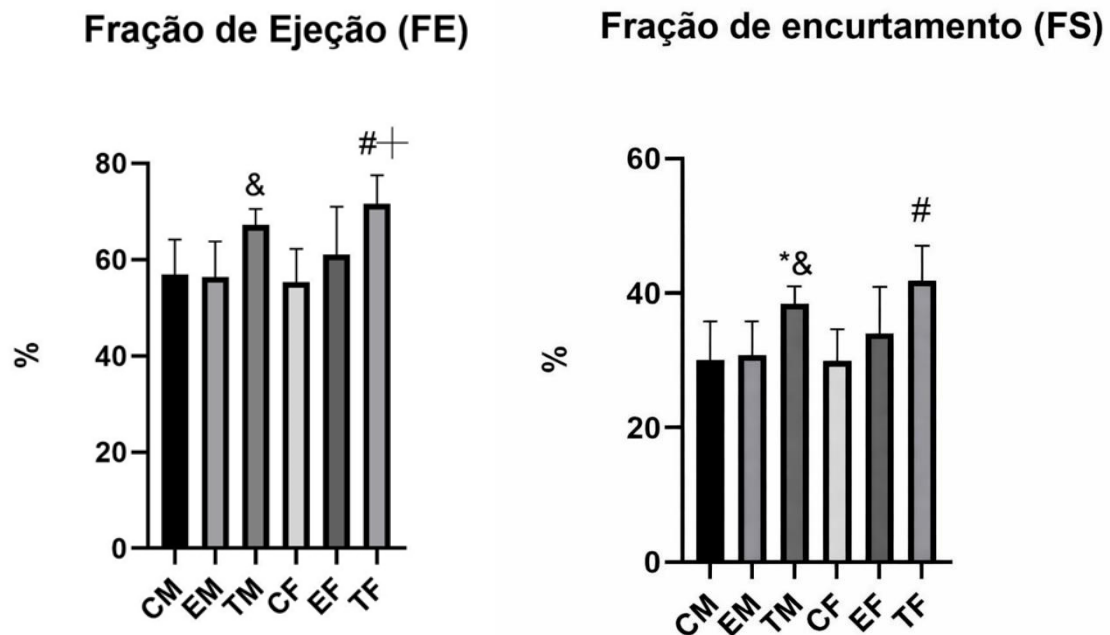


Figura 5. Fração de ejeção (FE) e Fração de encurtamento (FS), obtida por ecocardiografia após 60 dias de protocolo nos grupos de prole de machos e fêmeas controles (CM e CF), expostos (EM e EF) e expostos treinados (TM e TF). Dados representados como média $\pm$ desvio padrão da média. * $p < 0,05$ vs. CM; & $p < 0,05$ vs. EM; # $p < 0,05$ vs. CF; † $p < 0,05$ vs. EF.

5.3.3 Função diastólica

Na avaliação do tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV), os machos treinados (TM) apresentaram valores reduzidos em comparação aos machos expostos (EM). Não foram observadas diferenças entre os grupos de fêmeas para esta variável (Tabela 7; Figura 6).

Em relação a onda E, foi observada diferença apenas entre os machos treinados (TM) e as fêmeas treinadas (TF), com os TM exibindo valores significativamente mais altos (Tabela 5; Figura 6). Na análise da onda A, os machos treinados (TM) apresentaram valores maiores em comparação aos machos expostos (EM) e as fêmeas treinadas (TF) (Tabela 7; Figura 7). Na razão E/A, os machos expostos (EM) apresentaram valores maiores em comparação aos machos controle (CM) e as fêmeas expostas (EF). Já os machos treinados (TM) exibiram valores reduzidos em relação aos machos expostos (EM) (Tabela 7; Figura 8).

Tabela 7. Função diastólica do ventrículo esquerdo, após 60 dias de protocolo experimental nos grupos de machos e fêmeas controles (CM e CF), expostos (EM e EF) e treinados (TM e TF).

	CM (n=8)	EM (n=8)	TM (n=7)	CF (n=6)	EF (n=8)	TF (n=6)
TRIV (ms)	17,3±2,2	20,0±5,3	12,1±2,1&	16,9±3,6	15,9±2,5	12,6±2,6
Onda E (mm/s)	1062±185	1023±168	1124±159	926±125	1051±78	866±69§
Onda A (mm/s)	803±119	585±145	844±87&	700±132	708±106	646±57§
E/A	1,3±0,2	1,8±0,5*	1,3±0,1&	1,3±0,2	1,4±0,2&	1,3±0,8

Dados representados como média ± desvio padrão da média. & p <0,05 vs. EM; § p <0,05 vs. TM.

TRIV (Tempo de Relaxamento Isovolumétrico)

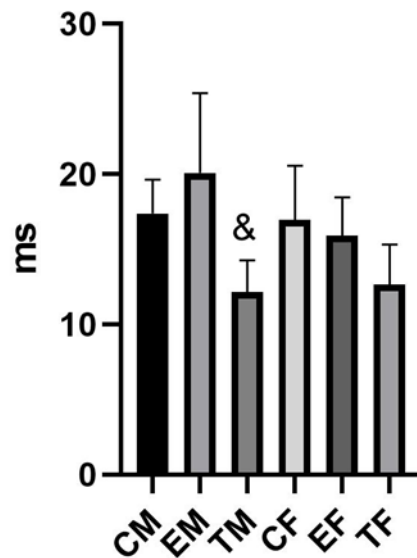


Figura 6. Tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV), obtido por ecocardiografia após 60 dias de protocolo nos grupos de prole de machos e fêmeas controles (CM e CF), expostos (EM e EF) e expostos treinados (TM e TF). Dados representados como média ± desvio padrão da média. &p<0,05 vs. EM.

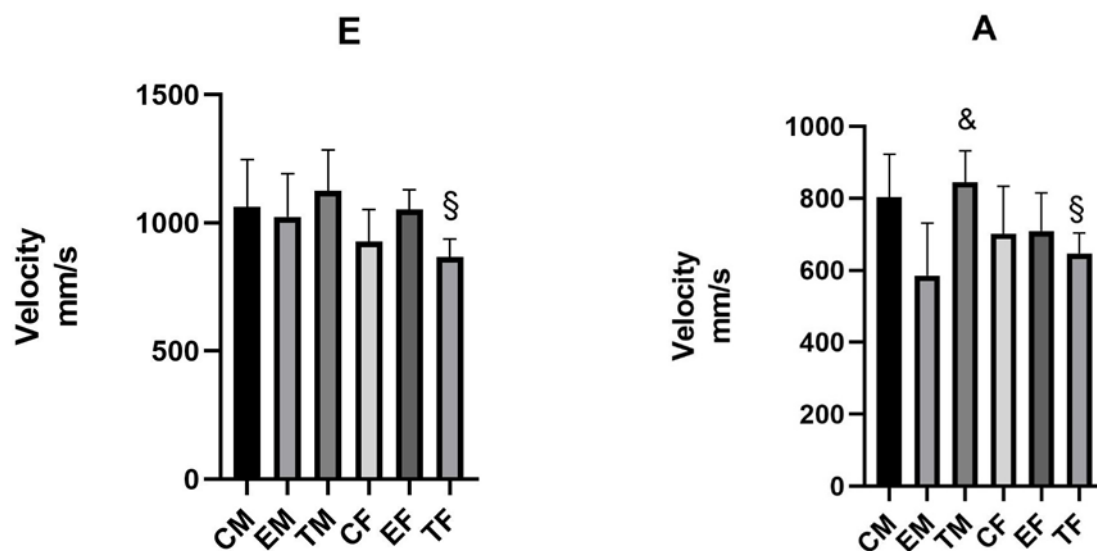


Figura 7. Velocidade da onda E (enchimento ventricular precoce) e da onda A (enchimento ventricular tardio), obtidas por ecocardiografia após 60 dias de protocolo experimental nos grupos de prole de machos e fêmeas controles (CM e CF), expostos (EM e EF) e expostos treinados (TM e TF). &p<0,05 vs. EM; §p<0,05 vs. TM.

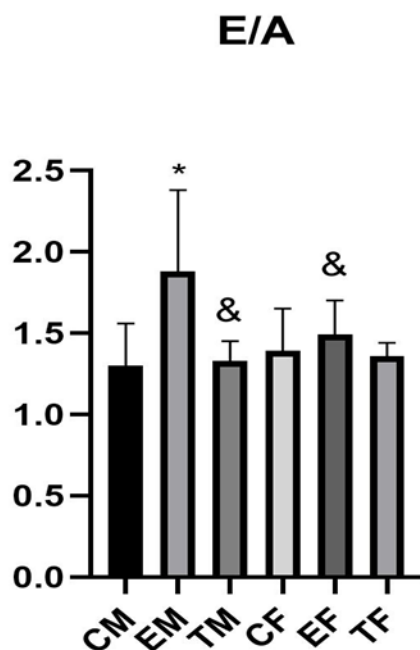


Figura 8. Relação E/A, obtida por ecocardiografia após 60 dias de protocolo nos grupos de prole de machos e fêmeas controles (CM e CF), expostos (EM e EF) e expostos treinados (TM e TF). Dados representados como média $\pm$ desvio padrão da média. *p<0,05 vs. CM; &p<0,05 vs. EM.

5.3.4 Doppler tecidual

No parâmetro S', que reflete a velocidade sistólica do anel mitral, observou-se que os machos expostos (EM) apresentaram valores reduzidos em comparação aos machos controle (CM), enquanto os machos treinados (TM) apresentaram valores significativamente maiores em relação aos machos expostos (EM). Além disso, as fêmeas treinadas (TF) exibiram valores maiores em relação às fêmeas controle neste parâmetro (CF) (Tabela 8; Figura 9).

Na análise da onda A', os machos treinados (TM) apresentaram aumento em comparação aos machos expostos (EM) e as fêmeas treinadas (TF) (Tabela 6; Figura 9). Quanto a onda E', os machos treinados (TM) apresentaram valores significativamente menores em comparação às fêmeas treinadas (TF) (Tabela 8; Figura 10).

Tabela 8. Avaliação ecocardiográfica dos parâmetros A' (velocidade do anel mitral durante o enchimento ventricular tardio), E' (velocidade do anel mitral durante o enchimento ventricular precoce) e S' (velocidade sistólica do anel mitral), após 60 dias de protocolo experimental nos grupos de machos e fêmeas controles (CM e CF), expostos (EM e EF) e treinados (TM e TF).

	CM (n=8)	EM (n=8)	TM (n=7)	CF (n=6)	EF (n=8)	TF (n=6)
S' (mm/s)	52,6±5,6	39,4±5,2*	51,9±2,5&	40,3±5,4	41,1±6,1	49,5±3,0#
A' (mm/s)	-71,7±15,3	-45,8±18,7*	-73,8±13,0&	-54,6±8,8	-62,9±20,1	-64,3±14,6§
E' (mm/s)	-54,3±17,1	-40,0±5,8	-49,9±2,6	-46,0±10,2	-42,7±7,1	-57,7±9,31§

Dados representados como média ± desvio padrão da média. *p <0,05 vs. CM;& p<0,05 vs. EM; § p<0,05 vs. TM; # p<0,05 vs. CF.

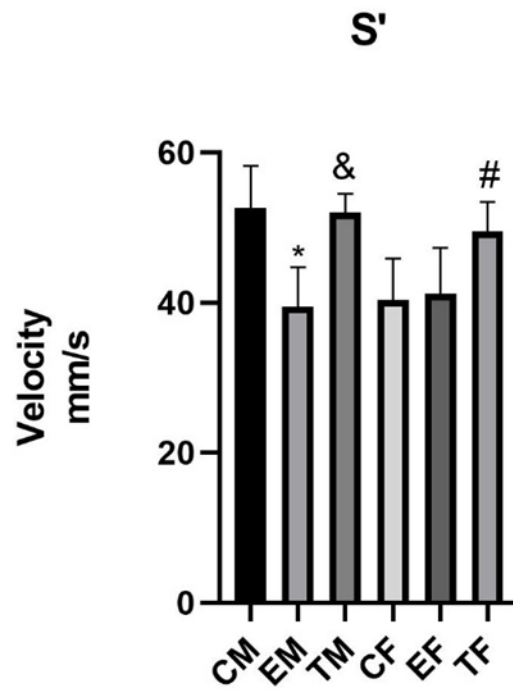


Figura 9. Velocidade sistólica do anel mitral (S'), obtida por ecocardiografia após 60 dias de protocolo experimental nos grupos de prole de machos e fêmeas controles (CM e CF), expostos (EM e EF) e expostos treinados (TM e TF). Dados representados como média $\pm$ desvio padrão da média. * $p < 0,05$ vs. CM; & $p < 0,05$ vs. EM; # $p < 0,05$ vs. CF.

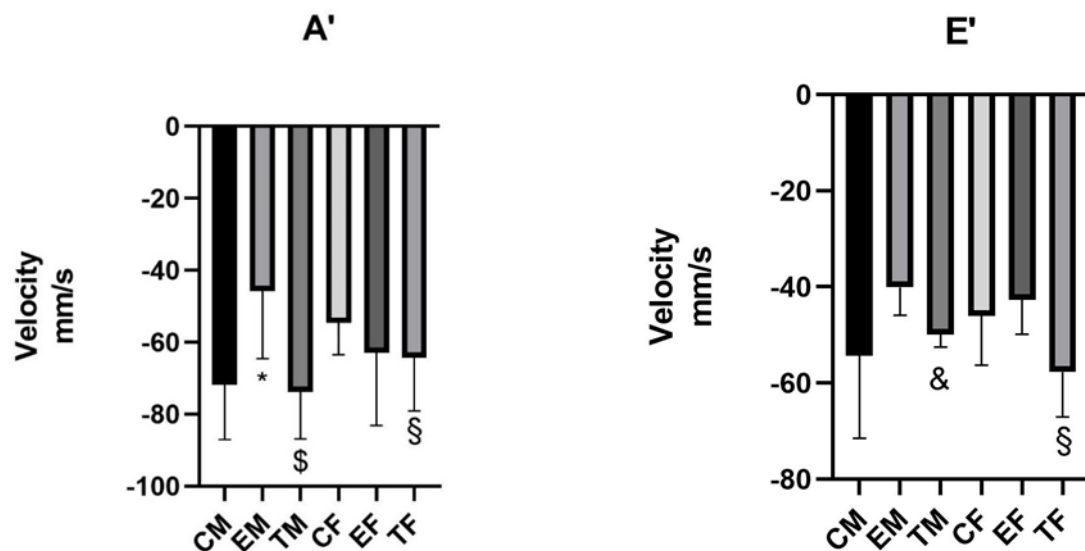


Figura 10. Avaliação ecocardiográfica dos parâmetros A' (velocidade do anel mitral durante o enchimento ventricular tardio) e E' (velocidade do anel mitral durante o enchimento ventricular precoce), após 60 dias de protocolo experimental nos grupos de prole de machos e fêmeas controles (CM e CF), expostos (EM e EF) e expostos treinados (TM e TF). Dados representados como média $\pm$ desvio padrão da média. * $p < 0,05$ vs. CM; & $p < 0,05$ vs. EM; § $p < 0,05$ vs. TM; # $p < 0,05$ vs. CF.

5.3.5 Função cardíaca global

Na análise do IPM, indicador de função global do ventrículo esquerdo, os machos treinados (TM) apresentaram valores menores em comparação aos machos expostos (EM) (CM: $0,51 \pm 0,04$; EM: $0,56 \pm 0,13$; TM: $0,37 \pm 0,04$; CF: $0,51 \pm 0,08$; EF: $0,50 \pm 0,08$; TF: $0,38 \pm 0,06$), indicando menor sobrecarga cardíaca. Não houve diferença do IPM entre os grupos de fêmeas (Figura 11).

IPM (Índice de Performance Miocárdica)

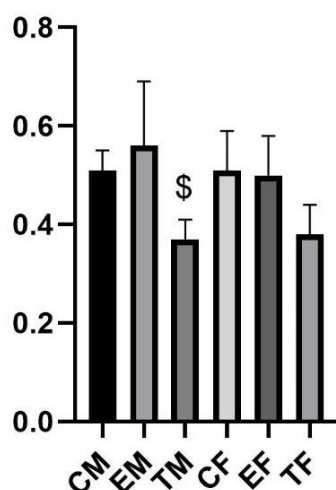


Figura 11. Índice de performance miocárdica (IPM), parâmetro de função global do ventrículo esquerdo, obtido por ecocardiografia após 60 dias de protocolo nos grupos de prole de machos e fêmeas controles (CM e CF), expostos (EM e EF) e expostos treinados (TM e TF). Dados representados como média $\pm$ desvio padrão da média. \$p<0,05 vs. EM.

5.4 Avaliações da variabilidade da frequência cardíaca

Nos métodos lineares, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas no Intervalo de Pulso (IP, ms) entre os grupos. Em relação à variância do IP (ms^2) observou-se o TM apresentou aumento em relação aos grupos controle macho (CM) e exposto macho (EM). No grupo das fêmeas, verificou-se redução da variância no grupo EF em comparação ao CF e TF. Adicionalmente, o grupo TF apresentou redução da variância do IP quando comparado ao grupo TM (Tabela 9).

No domínio da frequência, para o componente VLF (%), o grupo CM apresentou redução quando comparado aos grupos TM e CF. Além disso, o grupo EM também apresentou redução quando comparado ao grupo TM. O componente LF (%) não apresentou diferenças estatisticamente significativas entre os grupos avaliados. Quanto ao componente HF (%), o grupo TM apresentou aumento em relação aos grupos CM e EM. Nos grupos de fêmeas, observou-se aumento no grupo TF em relação ao grupo EF. Por fim, a razão LF/HF não apresentou diferenças estatisticamente significativas entre os grupos estudados (Tabela 9).

Tabela 9. Variabilidade da frequência cardíaca (VFC) obtidos pelos métodos lineares após 60 dias de protocolo experimental nos grupos de machos e fêmeas controles (CM e CF), machos e fêmeas expostos (EM e EF) e machos e fêmeas treinados (TM e TF).

	CM (n=6)	EM (n=6)	TM (n=7)	CF (n=6)	EF (n=8)	TF (n=6)
IP (ms)	162,0±19,8	163,0±10,2	165,6±10,7	165,3±14,8	140,9±13,5	158,2±7,4
Var IP(ms²)	53,2±16,4	39,9±4,4	111,5±22,5*&	72,0±19,6	36,0±12,6#	117,1±19,2#†
VLF (%)	10,2±3,3	19,0±4,1	36,8±6,1*&	25,9±8,8*	27,1±16,2	34,2±4,5
LF (%)	6,2±4,6	13,5±5,3	17,5±4,63	10,4±7,7	14,4±5,9	18,3±1,3
HF (%)	16,6±9,7	19,5±1,6	42,8±6,9*&	31,8±18,1	22,5±15,4	47,5±3,7†
LF/HF (%)	0,3±0,1	0,5±0,2	0,4±0,1	0,3±0,1	0,5±0,1	0,4±0,01

Dados representados como média ± desvio padrão da média. Parâmetros lineares da VFC: intervalo de pulso (IP, ms), variância do intervalo de pulso (ms²), componente de muito baixa frequência (VLF, %), componente de baixa frequência (LF, %), componente de alta frequência (HF, %) e razão LF/HF. *p<0,05 vs. CM; &p<0,05 vs. EM; #p<0,05 vs. CF; †p<0,05 vs. EF.

Nos métodos não lineares, para o índice SD2, não houve diferença estatística nos grupos de machos. Contudo, nos grupos de fêmeas, o grupo EF apresentou aumento quando comparado ao grupo CF. Em relação à razão SD2/SD1, o grupo TM apresentou redução em relação aos grupos CM e EM e o grupo TF apresentou diminuição desta razão quando comparado ao grupo EF (Tabela 10, Figura 12).

Quanto ao DFA α_2 , os grupos EM e TM apresentaram redução quando comparados ao grupo CM. Além disso, o grupo EF apresentou diminuição quando comparado ao grupo CF e TF (Tabela 10, Figura 13). Por fim, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas para SD1, ApEn, SampEn e DFA α_1 entre os grupos avaliados (Tabela 10).

Tabela 10. Variabilidade da frequência cardíaca (VFC) obtidos pelos métodos não lineares após 60 dias de protocolo experimental nos grupos de machos e fêmeas controles (CM e CF), machos e fêmeas expostos (EM e EF) e machos e fêmeas treinados (TM e TF).

	CM (n=6)	EM (n=6)	TM (n=7)	CF (n=6)	EF (n=8)	TF (n=6)
SD1 (ms)	1,0±0,2	0,9±0,2	1,3±0,2	1,1±0,1	1,1±0,3	1,4±0,4
SD2 (mm/s)	4,2±0,4	5,5±0,7	4,8±0,6	4,6±0,6	6,4±1,1#	5,6±1,1
SD2/SD1	5,2±0,6	5,7±0,8	3,8±0,7 *&	4,5±0,6	4,9±0,8	3,8±0,3†
ApEn	1,2±0,3	1,2±0,2	1,3±0,1	1,2±0,3	1,4±0,2	1,3±0,1
SampEn	1,1±0,3	1,3±0,2	1,3±0,1	1,2±0,5	1,4±0,2	1,4±0,1
DFA α1	1,4±0,1	1,5±0,3	1,3±0,1	1,3±0,1	1,4±0,1	1,3±0,1
DFA α2	1,0±0,04	0,8±0,14*	0,8±0,09*	0,9±0,13	0,7±0,13#	0,9±0,04†

Dados representados como média ± desvio padrão da média. Parâmetros não lineares da VFC: desvio padrão instantâneo dos intervalos RR (SD1), desvio padrão de longo prazo (SD2), razão SD2/SD1, entropia aproximada (ApEn), entropia de amostra (SampEn) e análise de flutuações detrend (DFA α1 e DFA α2). *p<0,05 vs. CM; &p<0,05 vs. EM; #p<0,05 vs. CF; † p<0,05 vs. EF.

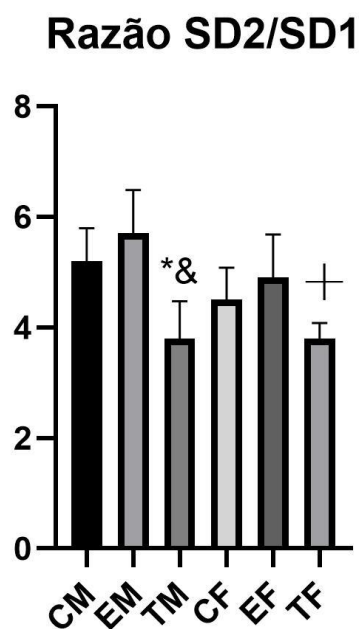


Figura 12. Razão SD2/SD1 da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) após 60 dias de protocolo experimental nos grupos de machos e fêmeas controles (CM e CF), expostos (EM e EF) e treinados (TM e TF). Dados representados como média $\pm$ desvio padrão da média. * $p < 0,05$ vs. CM; & $p < 0,05$ vs. EM; # $p < 0,05$ vs. CF; † $p < 0,05$ vs. EF.

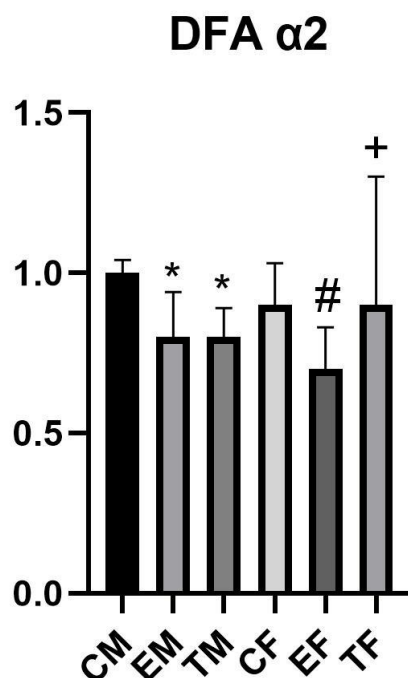


Figura 13. Expoente de correlação de longo prazo da análise de flutuações detrend (DFA α_2) da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) após 60 dias de protocolo experimental nos grupos de machos e fêmeas controles (CM e CF), expostos (EM e EF) e treinados (TM e TF). Dados representados como média $\pm$ desvio padrão da média. *p<0,05 vs. CM; &p<0,05 vs. EM; #p <0,05 vs. CF; †p<0,05 vs. EF.

No estudo de associação, houve correlação positiva entre Var IP e SD1 ($r = 0,59$; $p = 0,0008$) e correlações negativas entre Var IP e SD2/SD1 ($r = -0,63$; $p = 0,0002$) e entre SD2/SD1 e HF ($r = -0,76$; $p = 0,0001$) nos grupos estudados, denotando em conjunto coerência entre as análises lineares e não lineares da VFC.

Adicionalmente, nas análises de correlação de Pearson, observou-se correlação negativa entre Var IP com TRIV ($r = -0,65$; $p = 0,0001$), A' ($r = -0,56$; $p = 0,0016$) e IPM ($r = -0,79$; $p = 0,0001$), conforme apresentado na Tabela 9. Por outro lado, foram identificadas correlações positivas entre Var IP com FE ($r = 0,59$; $p = 0,0008$) e com S' ($r = 0,64$; $p = 0,0003$) (Tabela 11).

Tabela 11. Correlações de Pearson entre a variância do IP com parâmetros ecocardiográficos.

	Var IP (ms ²)	
	r	p
FE %	0,59	0,0008
TRIV (m/s)	– 0,65	0,0001
S' (mm/s)	0,64	0,0003
A' (mm/s)	– 0,56	0,0016
IPM	– 0,79	0,0001

VAR IP: variância do intervalo de pulso; A': velocidade do anel mitral durante o enchimento ventricular tardio; TRIV: tempo de relaxamento isovolumétrico; IPM: índice de performance miocárdica; S': velocidade sistólica do anel mitral; FE: fração de ejeção. Os dados são expressos como coeficiente de correlação (r) e respectivos valores de p. Correlações negativas indicam relação inversa entre as variáveis, enquanto correlações positivas indicam relação direta. Foi adotado nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

5.5 Mediadores inflamatórios

Na avaliação do TNF- α , os machos treinados (TM) apresentaram valores reduzidos em comparação aos machos controle (CM) e exposto (EM). De forma semelhante, as fêmeas treinadas (TF) apresentaram valores menores em relação às fêmeas controles (CF) e expostas (EF) (Tabela 12).

Na análise da IL-6, os machos expostos (EM) apresentaram valores maiores em comparação aos machos controle (CM). De forma semelhante, as fêmeas expostas (EF) exibiram valores superiores às fêmeas controle (CF). Os grupos treinados (TM e TF) apresentaram redução significativa em relação aos grupos expostos (EM e EF) (Tabela 7).

Na análise da IL-10, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos de machos. Entretanto, as fêmeas treinadas (TF) apresentaram valores maiores em comparação às fêmeas expostas (EF) (Tabela 12).

Na análise da razão IL-6/IL-10 sistêmica, observou-se que os machos expostos (EM) apresentaram valores aumentados em comparação aos machos controle (CM) e aos machos treinados (TM). Entre as fêmeas, as expostas (EF) apresentaram valores significativamente maiores da razão IL-6/IL-10 em comparação às fêmeas controle (CF).

Por outro lado, as fêmeas treinadas (TF) apresentaram valores menores em relação às fêmeas expostas (EF) (Tabela 12; Figura 14).

Tabela 12. Mediadores inflamatórios sistêmicos após 60 dias de protocolo experimental nos grupos de machos e fêmeas controles (CM e CF), machos e fêmeas expostos (EM e EF) e machos e fêmeas treinados (TM e TF).

Mediadores inflamatórios	CM (n=8)	EM (n=8)	TM (n=7)	CF (n=6)	EF (n=8)	TF (n=6)
TNF-alfa (pg/mg proteína)	23,5±1,8	20,7±1,5	16,1±0,9*&	23,2±2,5	22,8±4,1	15,6±0,9#+
IL-6 (pg/mg proteína)	8,6±1,9	12,3±1,5*	6,9±1,3&	9,7±1,3	12,6±1,6#	9,1±2,2+
IL-10 (pg/mg proteína)	15,1±2,2	14,6±3,9	18,8±5,4	15,0±2,4	11,8±2,5	16,3±4,6+

Dados representados como média ± desvio padrão da média. Mediadores inflamatórios: fator de necrose tumoral alfa (TNF-a), Interleucina-6 (IL-6) e Interleucina-10 (IL-10). *p<0,05 vs. CM; &p<0,05 vs. EM; #p<0,05 vs. CF; +p<0,05 vs. EF.

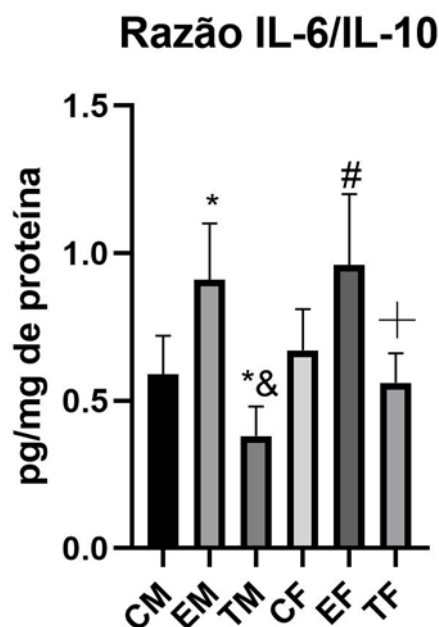


Figura 14. Razão IL-6/IL-10 (balanço pró/anti-inflamatório) sistêmico, após 60 dias de protocolo nos grupos de prole de machos e fêmeas controles (CM e CF), expostos (EM e EF) e expostos treinados (TM e TF). Dados representados como média ± desvio padrão da média. *p<0,05 vs. CM; &p<0,05 vs. EM; #p<0,05 vs. CF; +p<0,05 vs. EF.

Nas análises de correlação de Pearson, observou-se correlação negativa entre Var IP e a razão IL-6/IL-10 ($r = -0,62$; $p = 0,0014$) (Figura 15 a) e correlação positiva entre SD2/SD1 e IL-6/IL-10 ($r = 0,55$; $p = 0,0020$) (Figura 15 b), indicando que o prejuízo em índices da VFC estava correlacionado com perfil pro-inflamatório.

Adicionalmente, verificou-se correlação entre IL-6/IL-10 com MVE ($r = -0,76$; $p = 0,0001$) (Figura 16 a) e com S' ($r = -0,56$; $p = 0,0025$) (Figura 16 b), indicando que o perfil pro-inflamatório estava correlacionado a alterações morfofuncionais cardíacas.

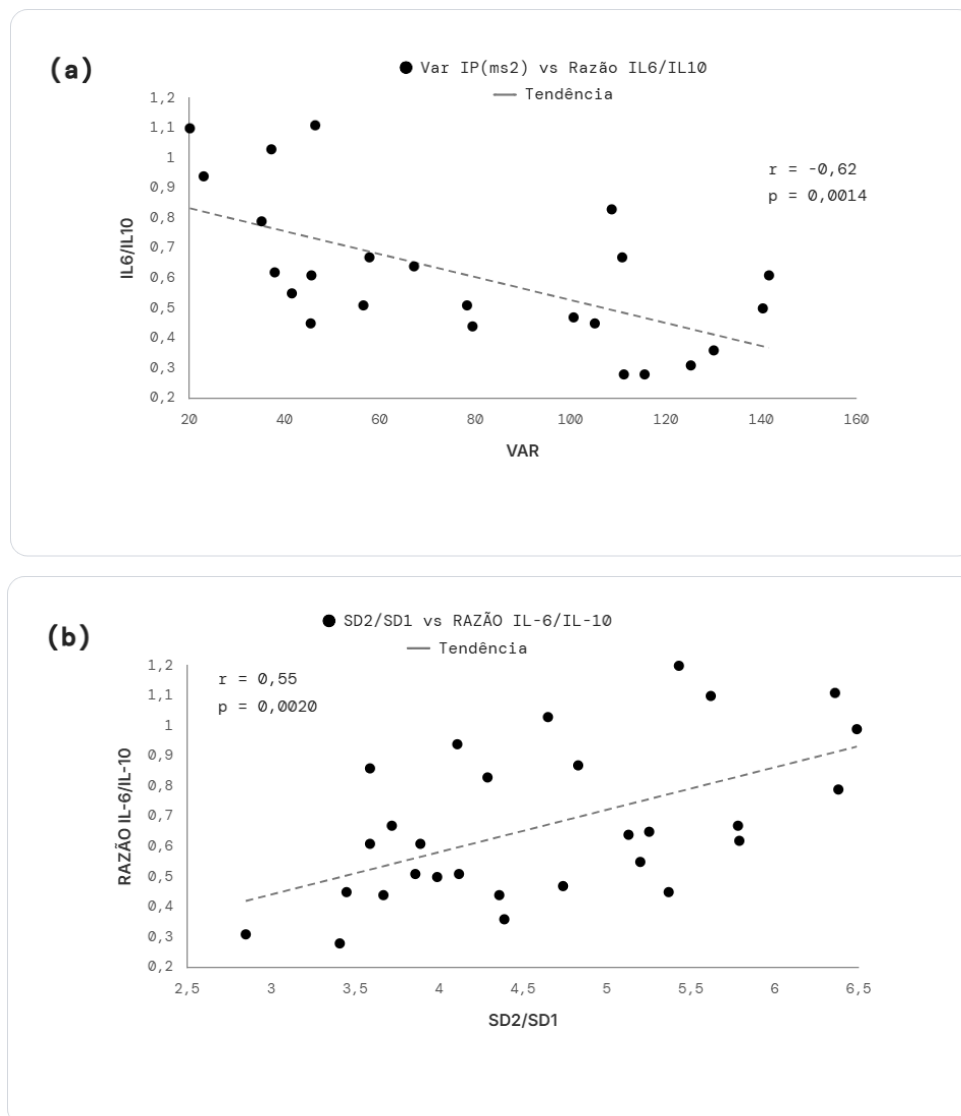


Figura 15. Correlação de Pearson entre **(a)** VAR IP e IL-6/IL-10 ($r = -0,62$; $p = 0,0014$). **(b)** SD2/SD1 e IL-6/IL-10 ($r = 0,55$; $p = 0,0020$).

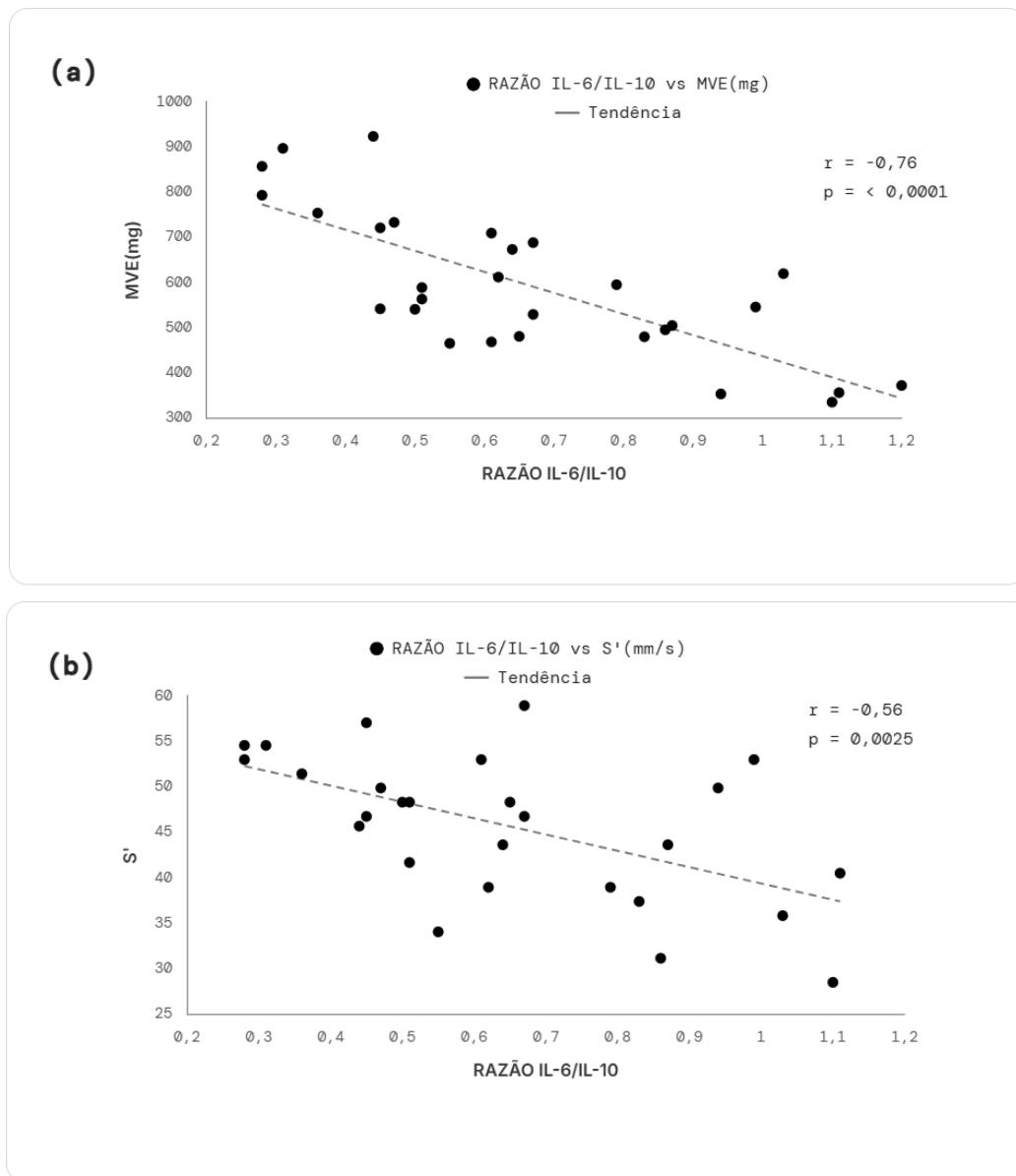


Figura 16. Correlações de Pearson entre **(a)** razão IL-6/IL-10 com MVE ($r = -0,76$; $p = 0,0001$) e **(b)** IL-6/IL-10 com S' ($r = -0,56$; $p = 0,0025$).

6. DISCUSSÃO

No presente estudo, foi possível observar que a exposição à poluição atmosférica intrauterina exerceu efeitos deletérios sobre a morfometria ventricular, a VFC e o perfil inflamatório sistêmico em ambos os sexos, com impacto negativo na função cardíaca somente em machos. Vale lembrar que a exposição à poluição atmosférica durante a vida, particularmente ao MP2,5, tem sido amplamente associada a alterações cardiovasculares, incluindo disfunção diastólica, redução da função sistólica e remodelamento cardíaco. Neste sentido, estudos epidemiológicos e experimentais demonstraram que a inalação crônica de poluentes induz estresse oxidativo, inflamação sistêmica e disfunção endotelial, mecanismos diretamente implicados no comprometimento da performance cardíaca (88). Os achados de nosso trabalho corroboram esses resultados, demonstrando que mesmo após um período relativamente curto de exposição *in utero*, já é possível identificar alterações estruturais, funcionais, autonômicas e inflamatórias consistentes com o processo precoce de remodelamento cardíaco.

Do ponto de vista estrutural, as proles expostas apresentaram alterações morfométricas caracterizadas por redução da massa ventricular esquerda em machos (EM) e diminuição do diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo em ambos os sexos (EM e EF). Esses achados sugerem que a poluição interfere diretamente no remodelamento cardíaco, favorecendo um padrão de perda de massa e diâmetro ventricular. Esses resultados estão em consonância com estudos experimentais e clínicos que descrevem diferenças sexuais no remodelamento cardíaco, nos quais os machos tendem a apresentar alterações morfofuncionais mais acentuadas, enquanto as fêmeas mostram maior ativação de vias inflamatórias e metabólicas (91,92). Revisões recentes também apontam que a poluição atmosférica atua de maneira diferenciada entre homens e mulheres, intensificando o comprometimento estrutural em machos (93). Esses achados reforçam que o dimorfismo sexual influencia a progressão do remodelamento cardíaco.

Além disto, os resultados demonstraram que a exposição à poluição atmosférica intrauterina exerceu impacto funcional deletério mais pronunciado sobre a prole de machos, com reduções significativas da velocidade sistólica do anel mitral (S') e da velocidade do anel mitral durante o enchimento ventricular tardio (A'), além de aumento da relação E/A, indicando comprometimento da função sistólica e diastólica. Vale destacar que estas alterações na função cardíaca na prole de machos, não foi observada na prole de fêmeas. Nesse sentido, Gorr et al. (2014) demonstraram que a exposição perinatal ao MP2,5 induziu disfunção sistólica do ventrículo esquerdo em camundongos, reforçando a evidência de que

a poluição atmosférica compromete de maneira significativa a contratilidade cardíaca (80). Além disto, Oliveira-Fonoff et al. (2017) avaliando exclusivamente ratos Wistar machos demonstrou que a exposição crônica ao MP2,5 promoveu acúmulo de colágeno, aumento da expressão de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , TGF- β e IFN- γ) e redução da fração de encurtamento, confirmando o papel da poluição no remodelamento estrutural e na disfunção cardíaca (77). Por outro lado, Qin et al. (2018), que avaliou camundongos fêmeas adultas, demonstrou que a exposição ao MP2,5 induziu disfunção sistólica e diastólica, caracterizada por redução da fração de ejeção, aumento da razão E/E' e acúmulo de colágeno no miocárdio, além da ativação de vias pró-fibróticas e oxidativas, como NOX4-TGF β 1-Smad. Os autores também identificaram que parte dessas alterações foi revertida após a interrupção da exposição, indicando um potencial de recuperação funcional na ausência contínua do poluente (81). Tanwar et al. (2018) demonstraram que a exposição pré-concepção ao MP2,5 induziu disfunção cardíaca em descendentes machos na vida adulta, caracterizada por remodelamento adverso, redução da contratilidade e ativação de vias inflamatórias e de estresse oxidativo. Juntos, esses estudos reforçam a hipótese de que os machos apresentam maior susceptibilidade a alterações estruturais e funcionais induzidas pela poluição atmosférica, possivelmente devido à interação entre predisposição genética, regulação epigenética e maior ativação de vias pró-inflamatórias em comparação às fêmeas (79). Esses achados refletem redução da complacência ventricular, atraso no relaxamento ativo e um padrão de enchimento diastólico compatível com disfunção precoce. A alteração desses parâmetros indicam que a poluição compromete de forma significativa a mecânica diastólica, um achado de alta relevância, visto que a disfunção diastólica é um dos precursores mais comuns da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (82).

Em conjunto, nossos achados evidenciam que os machos expostos apresentaram padrão mais extenso de comprometimento cardíaco, com alterações morfométricas, sistólicas e diastólicas, enquanto nas fêmeas predominaram alterações morfométricas. Essa discrepância pode estar relacionada ao papel modulador dos hormônios sexuais femininos, especialmente o estrógeno, que exerce efeitos cardioprotetores por meio da melhora da biodisponibilidade de óxido nítrico, redução do estresse oxidativo e modulação da resposta inflamatória (89). Adicionalmente, esses achados dialogam com os resultados de Zheng et al. (2023), que, em uma coorte populacional chinesa, demonstraram maior prevalência de disfunção diastólica ventricular esquerda entre os homens em comparação às mulheres (50,8% versus 45,7%), associada a níveis elevados de MP2,5 e MP10. Embora ambos os sexos tenham apresentado risco aumentado de disfunção diastólica frente à

poluição, a maior prevalência nos homens corrobora a observação de que a resposta ao estresse ambiental pode ser modulada pelo sexo, sugerindo que diferenças hormonais, metabólicas e imunológicas influenciam a susceptibilidade ao remodelamento cardíaco induzido por poluentes (83).

No campo da modulação inflamatória, nossos resultados até o momento demonstram um perfil pró inflamatório sistêmico, caracterizado pela elevação das citocinas pró-inflamatórias IL-6 e de redução relativa da citocina anti-inflamatória IL-10. Esse desequilíbrio resultou no aumento da razão IL-6/IL-10 em ambos os sexos, indicando predominância de um estado pró-inflamatório e sugerindo vulnerabilidade à inflamação crônica de baixo grau. Tal condição pode estar associada não apenas ao comprometimento direto da morfologia e função cardíaca, mas também à ativação de mecanismos relacionados ao remodelamento patológico, ao aumento do estresse oxidativo e à estimulação de vias fibrogênicas. Esses achados estão em consonância com a revisão de Liu et al. (2015), que demonstrou a poluição atmosférica como fator central no desencadeamento de processos inflamatórios e de remodelamento cardíaco adverso, mediados por estresse oxidativo, disfunção endotelial e ativação de vias pró-fibróticas. Embora o artigo não estratificou seus resultados por sexo, os mecanismos apresentados oferecem base para compreender como as diferenças hormonais e imunometabólicas modulam a resposta ao estresse ambiental (78). Dessa forma, os resultados sugerem que a poluição atmosférica contribui para o estabelecimento de uma resposta inflamatória sustentada, que desempenha papel central no desencadeamento e na manutenção das alterações cardiovasculares observadas. Portanto, de forma integrada, este estudo mostra que a poluição atmosférica induziu um quadro abrangente de remodelamento estrutural adverso, ativação inflamatória sistêmica e prejuízo da função cardíaca, com comprometimento concomitante das funções sistólica e diastólica mais evidente nos machos.

O dimorfismo sexual cardiovascular constitui um determinante relevante na resposta do sistema cardíaco a estímulos hemodinâmicos, inflamatórios e ambientais. Evidências acumuladas indicam que homens e mulheres apresentam diferenças estruturais, funcionais e moleculares no coração, moduladas por fatores hormonais, genéticos e epigenéticos, as quais influenciam tanto o remodelamento fisiológico quanto o patológico (84,85). Estudos recentes demonstram que a exposição à poluição atmosférica repercute de forma diferenciada entre os sexos, sendo associada a maior comprometimento da função sistólica em homens e a maior predisposição a disfunção diastólica e a processos inflamatórios em mulheres (86). Contudo, a literatura também aponta que a exposição crônica à poluição

pode atenuar ou mesmo anular os efeitos protetores do estrogênio, especialmente em condições de queda hormonal, como no período perimenopausa em humanos ou em fases de vulnerabilidade experimental (90).

As análises da variabilidade da frequência cardíaca, tanto por métodos lineares quanto não lineares, associadas às correlações com parâmetros inflamatórios e ecocardiográficos, evidenciam uma interação entre modulação autonômica, inflamação sistêmica e função cardíaca. Os resultados dos métodos lineares demonstraram que a exposição à poluição esteve associada à redução da variabilidade cardíaca, sugerindo menor modulação autonômica. Esses achados são consistentes com a literatura que reconhece a variabilidade da frequência cardíaca como um marcador sensível da integridade autonômica e da capacidade adaptativa cardiovascular (111,112,113). Nos métodos não lineares, foram observadas alterações na dinâmica autonômica que não foram plenamente captadas pelos métodos lineares, reforçando a maior sensibilidade dessas abordagens na avaliação da complexidade cardiovascular. De forma complementar, os achados relacionados ao DFA α_2 indicam que a exposição à poluição pode comprometer a organização fractal de longo prazo da frequência cardíaca. Neste sentido, vale destacar que a análise fractal tem sido amplamente utilizada para avaliar a integridade dos mecanismos regulatórios do sistema cardiovascular, sendo que alterações nesses índices estão associadas à perda de complexidade fisiológica e a maior risco cardiovascular (114,115,116).

Além disso, as correlações envolvendo marcadores inflamatórios reforçam a hipótese de um eixo neuroimuno-cardíaco. A associação entre menor variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e aumento da razão IL-6/IL-10, juntamente com a relação entre SD2/SD1 e esse marcador inflamatório, sugere que a disfunção autonômica esteve associada a um perfil pró-inflamatório. Evidências indicam que reduções na VFC se relacionam à ativação inflamatória sistêmica e a maior risco cardiovascular, sugerindo uma possível relação bidirecional entre inflamação e disfunção autonômica (113,119). Adicionalmente, as correlações negativas entre IL-6/IL-10 e parâmetros como S' e massa ventricular esquerda sugerem que o desequilíbrio inflamatório esteve associado à piora da função sistólica e a alterações estruturais cardíacas, em consonância com evidências que apontam o papel da inflamação no remodelamento cardíaco adverso. No contexto da exposição ambiental, essa interação torna-se particularmente relevante, uma vez que a poluição atmosférica está associada à ativação de vias inflamatórias, ao estresse oxidativo e à disfunção autonômica, contribuindo para a progressão do dano cardiovascular (120,121).

Em síntese, os achados deste estudo contribuem para consolidar a visão de que a poluição atmosférica constitui um fator de risco cardiovascular de grande impacto, inclusive quando a exposição se ocorre *in útero*, cuja análise exige abordagem diferenciada entre machos e fêmeas, com implicações diretas para estratégias de prevenção e intervenção em saúde.

De modo semelhante, evidências experimentais indicam que as adaptações cardiovasculares ao exercício físico regular apresentam dimorfismo sexual, reforçando que o coração feminino não deve ser considerado apenas uma versão em menor escala do masculino, mas sim uma entidade com características morfofuncionais próprias e respostas específicas a diferentes insultos externo (87). Nesse contexto, a análise dos efeitos da poluição e do treinamento físico sobre a função cardíaca deve necessariamente incorporar o dimorfismo sexual como variável central para a adequada interpretação dos achados. Neste sentido, o treinamento físico demonstrou efeito robusto e multifatorial na mitigação das alterações cardíacas e inflamatórias induzidas pela exposição à poluição intrauterina. Nos machos treinados (TM) foi possível observar aumento da massa do ventrículo esquerdo, da espessura do septo interventricular e da parede posterior, alterações compatíveis com um processo de hipertrofia fisiológica. Diferentemente do remodelamento patológico induzida pela exposição à poluição *in utero*, essas adaptações foram acompanhadas por melhora ou preservação da função cardíaca, evidenciada por aumento da fração de encurtamento (FS) e da fração de ejeção (FE) e normalização/aumento do S' (em ambos os sexos) e redução do TRIV e do índice de performance miocárdica (IPM) (somente em machos). Além disto, houve atenuação das alterações morfométricas e da função sistólica e diastólica na prole de machos expostos. Esses achados sustentam o conceito de que o exercício físico regular promove adaptações estruturais benéficas, garantindo maior eficiência contrátil e proteção frente a estresses ambientais (95).

Além das alterações estruturais e funcionais observadas, a análise do peso corporal e do desempenho no teste de esforço fornece informações adicionais relevantes sobre o impacto da exposição à poluição atmosférica e do treinamento físico. Por outro lado, o teste de esforço evidenciou melhora significativa da capacidade funcional nos grupos treinados (TM e TF) em comparação aos expostos não treinados, demonstrando a efetividade do exercício físico regular em atenuar o prejuízo induzido pela exposição intrauterina à poluição. Esses resultados destacam que a manutenção do peso corporal não é suficiente para assegurar proteção frente às agressões ambientais, enquanto a intervenção com exercício físico apresenta benefícios robustos tanto na aptidão funcional quanto na

preservação da função cardíaca. No âmbito funcional, a melhora no teste de esforço nos grupos treinados (TM e TF), em comparação aos expostos não treinados, reforça o papel protetor do exercício físico frente aos prejuízos induzidos pela exposição intrauterina à poluição. Esse benefício pode estar relacionado, ao menos em parte, a adaptações conhecidas do treinamento, como melhora da homeostase mitocondrial, maior capacidade antioxidante e modulação da resposta inflamatória, mecanismos amplamente associados à cardioproteção induzida pelo exercício (107).

Os achados do presente trabalho, que demonstraram efeito cardioprotetor do treinamento físico frente às alterações estruturais, funcionais e inflamatórias induzidas pela poluição, contrastam parcialmente com os resultados de Hu et al. (2022), que observaram piora da função cardiovascular em ratos submetidos para realizar exercícios em uma roda de corrida elétrica concomitante à exposição ao dióxido de enxofre (SO₂)(96). Nesse estudo, a combinação de poluição e exercício resultou em maior comprometimento da contratilidade ventricular, aumento da pressão diastólica final e ativação exacerbada do sistema renina-angiotensina, sugerindo que o incremento ventilatório durante o esforço físico pode amplificar a absorção de poluentes e intensificar os efeitos deletério (96). Reforça-se que o contexto no qual o exercício é realizado, particularmente o nível de exposição ambiental durante a atividade, constitui fator determinante para o equilíbrio entre seus efeitos protetores e os potenciais riscos. Esse aspecto evidencia a necessidade de considerar a qualidade do ar como uma variável crítica em estratégias voltadas à promoção da saúde cardiovascular (96,97).

Em relação à função diastólica, os benefícios do treinamento foram igualmente relevantes. Animais expostos e submetidos ao protocolo de exercício (TM) apresentaram melhora significativa do TRIV, estabilização da relação E/A e aumento dos índices derivados do Doppler tecidual (E' e A'), sugerindo preservação da complacência ventricular e maior capacidade de relaxamento. Isso demonstra que o treinamento físico atenua o enrijecimento ventricular e favorece um padrão diastólico mais próximo da normalidade, mesmo em condições adversas de exposição crônica à poluição. Esses achados corroboram estudos prévios que descrevem o exercício físico regular como modulador da função diastólica, especialmente em modelos de estresse oxidativo e inflamação (98)

Tais achados encontram paralelo em estudos clássicos de fisiologia cardíaca: Brenner et al. (2001) demonstraram que 12 semanas de exercício reverteram alterações diastólicas induzidas pelo envelhecimento em ratos, restaurando parâmetros de enchimento precoce e desaceleração do enchimento (E/A) (99). Além disto, Hotta et al. (2017) evidenciaram que o treinamento físico reverteu a redução da relação E/A em ratos

idosos e reduziu a rigidez arterial (100). Além disto, Mostarda et al. (2012) mostraram que o treinamento físico previne a disfunção diastólica induzida por sobrecarga metabólica em ratos, preservando as ondas E' e A' no Doppler tecidual (101). Embora ainda haja poucos estudos que combinem poluição e exercício avaliando diretamente parâmetros diastólicos, Zhao et al. (2024) demonstraram que a associação entre exposição ao ozônio e exercício físico exacerbou a hipertrofia e a fibrose cardíaca em ratos, sugerindo que o efeito do exercício pode depender do ambiente em que é realizado (102). Em conjunto, nossos achados reforçam que o exercício físico, em condições controladas, atua como modulador da mecânica de relaxamento ventricular, favorecendo um padrão diastólico mais próximo da normalidade, mesmo frente à exposição crônica a poluentes.

Os benefícios do treinamento também apresentaram diferenças entre os sexos. Nos machos treinados (TM), o impacto foi na função diastólica, com redução do TRIV e normalização de todas as alterações induzidas pela exposição à poluição, além de melhora na função sistólica e no IPM. Já nas fêmeas treinadas (TF), os efeitos mais consistentes foram observados na função sistólica, não havendo normalização da redução de LVEDD; observada nos grupos EF. Essa diferenciação sugere que o exercício interage com mecanismos fisiológicos distintos em machos e fêmeas, possivelmente influenciados pela ação hormonal e por diferenças na resposta imunometabólica.

Do ponto de vista imunológico, o treinamento físico promoveu um perfil marcadamente anti-inflamatório. Animais expostos e treinados apresentaram redução nos níveis de IL-6 e TNF- α (TM e TF), aumento de IL-10 (TF) e diminuição da razão IL-6/IL-10 (TM e TF). Esses resultados refletem o papel do exercício físico regular a resposta imune, reduzindo a inflamação sistêmica crônica de baixo grau e favorecendo um ambiente mais protetor para o tecido cardíaco. Tal efeito pode ser explicado pela liberação de miocinas durante o exercício, incluindo a IL-6 de origem muscular, que em contexto agudo atua como sinalizador metabólico e, em longo prazo, estimula a produção de citocinas anti-inflamatórias como IL-10 (103,104). Dessa forma, o exercício se configura como uma intervenção capaz de contrabalançar os efeitos pró-inflamatórios da poluição.

Estudos experimentais têm reforçado que o exercício físico interage de maneira diferenciada com os mecanismos cardiovasculares de machos e fêmeas, confirmando a relevância do dimorfismo sexual na resposta adaptativa. Em modelos animais, foi demonstrado que o treinamento aeróbico promove hipertrofia fisiológica e melhora da função sistólica de forma mais pronunciada em machos, enquanto em fêmeas os efeitos são frequentemente mais evidentes na preservação da função diastólica e na modulação de processos inflamatórios e oxidativos (105). Esse padrão diferencial tem sido atribuído,

em grande parte, à influência do estrógeno, que melhora a biodisponibilidade de óxido nítrico, reduz o estresse oxidativo e favorece a mecânica de relaxamento ventricular, explicando a predominância de benefícios diastólicos em fêmeas treinadas (105). Em contrapartida, nos machos, o maior impacto do exercício sobre parâmetros contráteis, como a fração de ejeção e a fração de encurtamento, sugere que a resposta adaptativa envolve principalmente vias associadas ao aumento da capacidade contrátil do miocárdio. Assim, os resultados aqui obtidos se alinham a evidências prévias de que o dimorfismo sexual não apenas modula a susceptibilidade aos efeitos deletérios da poluição, mas também determina como o exercício físico atua na restauração ou preservação da função cardíaca (106).

Além dos efeitos diretos sobre o coração e a inflamação, o treinamento físico pode ter promovido benefícios indiretos, como melhora na função endotelial, aumento da disponibilidade de óxido nítrico e maior eficiência na utilização de substratos energéticos. Esses mecanismos complementares, amplamente descritos na literatura, ajudam a explicar porque os animais treinados mantiveram melhor desempenho cardíaco mesmo sob exposição contínua à poluição. A plasticidade cardiovascular induzida pelo exercício não se limita a adaptações miocárdicas, mas envolve também ajustes vasculares e metabólicos que atuam de forma integrada para preservar a homeostase cardíaca (107–109).

A redução da razão SD2/SD1 nos grupos treinados de ambos os sexos, associado à sua correlação negativa com a melhora da variância do intervalo de pulso e com o aumento do componente HF do IP, sugere uma modificação da organização temporal da variabilidade cardíaca, com maior participação relativa das oscilações de curto prazo, predominantemente vagais pós treinamento físico. Neste sentido, no presente estudo o treinamento físico atua como importante fator modulador, promovendo melhora da variabilidade da frequência cardíaca, restauração da organização temporal e fractal da dinâmica autonômica e atenuação da resposta inflamatória sistêmica na prole exposta à poluição *in útero* de ambos os sexos. Esses resultados reforçam a importância do eixo autonômico-inflamatório na fisiopatologia cardiovascular e destacam o exercício físico como estratégia não farmacológica relevante na proteção contra os efeitos deletérios da poluição atmosférica.

Em conjunto, os resultados deste estudo reforçam o treinamento físico como uma estratégia não farmacológica eficaz para atenuar os prejuízos cardíacos associados à exposição à poluição atmosférica. Nos grupos treinados, observou-se hipertrofia cardíaca de caráter fisiológico, com preservação da função sistólica e diastólica, além de modulação inflamatória favorável, evidenciada pela redução da razão IL-6/IL-10 e pelo aumento da

resposta anti-inflamatória. Adicionalmente, os achados de variabilidade da frequência cardíaca e suas correlações com parâmetros inflamatórios e ecocardiográficos sugerem uma interação integrada entre controle autonômico, inflamação sistêmica e função cardíaca. Em conjunto, esses achados sustentam o papel do exercício físico regular como importante estratégia de cardioproteção em contextos de exposição intrauterina à poluição do ar.

7. CONCLUSÃO

Em conjunto, os resultados deste estudo demonstram que a exposição gestacional ao MP2,5 promove alterações morfofuncionais cardíacas, disfunção autonômica cardiovascular e inflamação sistêmica na prole, caracterizadas por remodelamento cardíaco, redução da variabilidade da frequência cardíaca e perfil pró-inflamatório em ambos os sexos, além de comprometimento das funções sistólica e diastólica mais pronunciado nos machos. Por outro lado, o treinamento físico aeróbico atenuou essas alterações e promoveu benefícios estruturais, funcionais e inflamatórios, evidenciando seu papel cardioprotetor mesmo em condições de exposição prévia à poluição.

Esses achados indicam maior suscetibilidade do sexo masculino à exposição intrauterina ao MP2,5 e reforçam que o ambiente intrauterino exerce papel determinante na programação cardiovascular. Adicionalmente, demonstram que intervenções ao longo da vida, como o exercício físico, possuem potencial de modular favoravelmente trajetórias biológicas e reduzir riscos cardiovasculares futuros associados à exposição precoce à poluição do ar.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WHO global air quality guidelines: particulate matter (PM_{2.5} and PM₁₀), ozone, nitrogen dioxide, sulfur dioxide and carbon monoxide [Internet]. [citado 24 de setembro de 2025]. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240034228>
2. Kelly FJ, Fussell JC. Role of oxidative stress in cardiovascular disease outcomes following exposure to ambient air pollution. *Free Radic Biol Med*. setembro de 2017;110:345–67.
3. Chen J, Tan M, Li Y, Zheng J, Zhang Y, Shan Z, et al. Characteristics of trace elements and lead isotope ratios in PM(2.5) from four sites in Shanghai. *J Hazard Mater*. 15 de agosto de 2008;156(1–3):36–43.
4. US EPA O. National Ambient Air Quality Standards (NAAQS) for PM [Internet]. 2020 [citado 24 de setembro de 2025]. Disponível em: <https://www.epa.gov/pm-pollution/national-ambient-air-quality-standards-naaqs-pm>
5. Li Y, Fang J, Yuan X, Chen Y, Yang H, Fei X. Distribution Characteristics and Ecological Risk Assessment of Tetracyclines Pollution in the Weihe River, China. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. setembro de 2018;15(9):1803.
6. Particulate Matter Air Pollution and Cardiovascular Disease | Circulation [Internet]. [citado 24 de setembro de 2025]. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0b013e3181dbee1>
7. Pope CA, Turner MC, Burnett RT, Jerrett M, Gapstur SM, Diver WR, et al. Relationships between fine particulate air pollution, cardiometabolic disorders, and cardiovascular mortality. *Circ Res*. 2 de janeiro de 2015;116(1):108–15.
8. Schraufnagel DE, Balme JR, Cowl CT, Matteis SD, Jung SH, Mortimer K, et al. Air Pollution and Noncommunicable Diseases: A Review by the Forum of International Respiratory Societies' Environmental Committee, Part 1: The Damaging Effects of Air Pollution. *CHEST*. 1o de fevereiro de 2019;155(2):409–16.
9. Valavanidis A, Fiotakis K, Vlachogianni T. Airborne particulate matter and human health: toxicological assessment and importance of size and composition of particles for oxidative damage and carcinogenic mechanisms. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev*. 2008;26(4):339–62.
10. Abbey DE, Nishino N, McDonnell WF, Burchette RJ, Knutsen SF, Lawrence Beeson W, et al. Long-term inhalable particles and other air pollutants related to mortality in nonsmokers. *Am J Respir Crit Care Med*. fevereiro de 1999;159(2):373–82.

11. Pope CA, Turner MC, Burnett RT, Jerrett M, Gapstur SM, Diver WR, et al. Relationships between fine particulate air pollution, cardiometabolic disorders, and cardiovascular mortality. *Circ Res*. 2 de janeiro de 2015;116(1):108–15.
12. 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*. 2 de abril de 2002;105(13):1534–6.
13. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 3 de março de 2020;141(9):e139–596.
14. Luo C, Zhu X, Yao C, Hou L, Zhang J, Cao J, et al. Short-term exposure to particulate air pollution and risk of myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Environ Sci Pollut Res Int*. outubro de 2015;22(19):14651–62.
15. Wang Y, Eliot MN, Wellenius GA. Short-term changes in ambient particulate matter and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 7 de agosto de 2014;3(4):e000983.
16. Brook RD, Newby DE, Rajagopalan S. Air Pollution and Cardiometabolic Disease: An Update and Call for Clinical Trials. *Am J Hypertens*. 8 de dezembro de 2017;31(1):1–10.
17. Davoodabadi Z, Soleimani A, Pourmoghaddas A, Hosseini SM, Jafari-Koshki T, Rahimi M, et al. Correlation between air pollution and hospitalization due to myocardial infarction. *ARYA Atheroscler*. julho de 2019;15(4):161–7.
18. Shah ASV, Langrish JP, Nair H, McAllister DA, Hunter AL, Donaldson K, et al. Global association of air pollution and heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 21 de setembro de 2013;382(9897):1039–48.
19. Wold LE, Ying Z, Hutchinson KR, Velten M, Gorr MW, Velten C, et al. Cardiovascular remodeling in response to long-term exposure to fine particulate matter air pollution. *Circ Heart Fail*. 1o de julho de 2012;5(4):452–61.
20. Zhang S, Lu W, Wei Z, Zhang H. Air Pollution and Cardiac Arrhythmias: From Epidemiological and Clinical Evidences to Cellular Electrophysiological Mechanisms. *Front Cardiovasc Med*. 28 de outubro de 2021;8:736151.
21. Lederer AM, Fredriksen PM, Nkeh-Chungag BN, Everson F, Strijdom H, De Boever P, et al. Cardiovascular effects of air pollution: current evidence from animal and human studies. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 1o de abril de 2021;320(4):H1417–39.

22. Simkhovich BZ, Kleinman MT, Kloner RA. Air pollution and cardiovascular injury epidemiology, toxicology, and mechanisms. *J Am Coll Cardiol*. 26 de agosto de 2008;52(9):719–26.
23. Brook RD. Cardiovascular effects of air pollution. *Clin Sci (Lond)*. setembro de 2008;115(6):175–87.
24. Irigoyen MC, De Angelis K, Dos Santos F, Dartora DR, Rodrigues B, Consolim-Colombo FM. Hypertension, Blood Pressure Variability, and Target Organ Lesion. *Curr Hypertens Rep*. abril de 2016;18(4):31.
25. La Rovere MT, Bigger JT, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet*. 14 de fevereiro de 1998;351(9101):478–84.
26. Bigger JT, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Kleiger RE, Rottman JN. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation*. janeiro de 1992;85(1):164–71.
27. Park SK, O'Neill MS, Vokonas PS, Sparrow D, Schwartz J. Effects of air pollution on heart rate variability: the VA normative aging study. *Environ Health Perspect*. março de 2005;113(3):304–9.
28. Shimojo GL, Palma RK, Brito JO, Sanches IC, Irigoyen MC, De Angelis K. Dynamic resistance training decreases sympathetic tone in hypertensive ovariectomized rats. *Braz J Med Biol Res*. junho de 2015;48(6):523–7.
29. Machi JF, Dias D da S, Freitas SC, de Moraes OA, da Silva MB, Cruz PL, et al. Impact of aging on cardiac function in a female rat model of menopause: role of autonomic control, inflammation, and oxidative stress. *Clin Interv Aging*. 22 de março de 2016;11:341–50.
30. Rabelo E, De Angelis K, Bock P, Gatelli Fernandes T, Cervo F, Belló Klein A, et al. Baroreflex sensitivity and oxidative stress in adriamycin-induced heart failure. *Hypertension*. setembro de 2001;38(3 Pt 2):576–80.
31. Brüne B, Dehne N, Grossmann N, Jung M, Namgaladze D, Schmid T, et al. Redox Control of Inflammation in Macrophages. *Antioxid Redox Signal*. 20 de agosto de 2013;19(6):595–637.
32. Lodovici M, Bigagli E. Oxidative stress and air pollution exposure. *J Toxicol*. 2011;2011:487074.
33. Proietti E, Rössli M, Frey U, Latzin P. Air pollution during pregnancy and neonatal outcome: a review. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. fevereiro de 2013;26(1):9–23.

34. Air quality guidelines global update 2006. [Internet]. [citado 30 de setembro de 2025]. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-SDE-PHE-OEH-06.02>
35. Glinianaia SV, Rankin J, Bell R, Pless-Mulloli T, Howel D. Does particulate air pollution contribute to infant death? A systematic review. *Environ Health Perspect.* outubro de 2004;112(14):1365–71.
36. Son JY, Bell ML, Lee JT. Survival analysis of long-term exposure to different sizes of airborne particulate matter and risk of infant mortality using a birth cohort in Seoul, Korea. *Environ Health Perspect.* maio de 2011;119(5):725–30.
37. Woodruff TJ, Darrow LA, Parker JD. Air Pollution and Postneonatal Infant Mortality in the United States, 1999–2002. *Environ Health Perspect.* janeiro de 2008;116(1):110–5.
38. Mohallem SV, de Araújo Lobo DJ, Pesquero CR, Assunção JV, de Andre PA, Saldiva PHN, et al. Decreased fertility in mice exposed to environmental air pollution in the city of Sao Paulo. *Environ Res.* junho de 2005;98(2):196–202.
39. Soto S de F, Melo JO de, Marchesi GD, Lopes KL, Veras MM, Oliveira IB de, et al. Exposure to fine particulate matter in the air alters placental structure and the renin-angiotensin system. *PLoS One.* 2017;12(8):e0183314.
40. Veras MM, Damaceno-Rodrigues NR, Guimarães Silva RM, Scoriza JN, Saldiva PHN, Caldini EG, et al. Chronic exposure to fine particulate matter emitted by traffic affects reproductive and fetal outcomes in mice. *Environ Res.* julho de 2009;109(5):536–43.
41. Veras MM, Damaceno-Rodrigues NR, Caldini EG, Maciel Ribeiro AAC, Mayhew TM, Saldiva PHN, et al. Particulate urban air pollution affects the functional morphology of mouse placenta. *Biol Reprod.* setembro de 2008;79(3):578–84.
42. Lichtenfels AJFC, Gomes JB, Pieri PC, El Khouri Miraglia SG, Hallak J, Saldiva PHN. Increased levels of air pollution and a decrease in the human and mouse male-to-female ratio in São Paulo, Brazil. *Fertil Steril.* janeiro de 2007;87(1):230–2.
43. de Barros Mendes Lopes T, Groth EE, Veras M, Furuya TK, de Souza Xavier Costa N, Ribeiro Júnior G, et al. Pre- and postnatal exposure of mice to concentrated urban PM_{2.5} decreases the number of alveoli and leads to altered lung function at an early stage of life. *Environ Pollut.* outubro de 2018;241:511–20.
44. Custodio V, Rubio C, Paz C. Prenatal Ozone Exposure Induces Memory Deficiencies in Newborns Rats. *Front Mol Neurosci.* 2019;12:244.
45. Damaceno-Rodrigues NR, Veras MM, Negri EM, Zanchi ACT, Rhoden CR, Saldiva PHN, et al. Effect of pre- and postnatal exposure to urban air pollution on myocardial

lipid peroxidation levels in adult mice. *Inhal Toxicol.* novembro de 2009;21(13):1129–37.

46. Morris JN, Heady JA, Raffle PA, Roberts CG, Parks JW. Coronary heart-disease and physical activity of work. *Lancet.* 21 de novembro de 1953;262(6795):1053–7.
47. Wen CP, Wai JPM, Tsai MK, Yang YC, Cheng TYD, Lee MC, et al. Minimum amount of physical activity for reduced mortality and extended life expectancy: a prospective cohort study. *Lancet.* 1o de outubro de 2011;378(9798):1244–53.
48. Sattelmair J, Pertman J, Ding EL, Kohl HW, Haskell W, Lee IM. Dose response between physical activity and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Circulation.* 16 de agosto de 2011;124(7):789–95.
49. Sanches IC, Conti FF, Bernardes N, Brito J de O, Galdini EG, Cavaglieri CR, et al. Impact of combined exercise training on cardiovascular autonomic control and mortality in diabetic ovariectomized rats. *J Appl Physiol* (1985). 15 de setembro de 2015;119(6):656–62.
50. da Palma RK, Moraes-Silva IC, da Silva Dias D, Shimojo GL, Conti FF, Bernardes N, et al. Resistance or aerobic training decreases blood pressure and improves cardiovascular autonomic control and oxidative stress in hypertensive menopausal rats. *J Appl Physiol* (1985). 1o de outubro de 2016;121(4):1032–8.
51. Conti FF, Brito J de O, Bernardes N, Dias D da S, Malfitano C, Morris M, et al. Positive effect of combined exercise training in a model of metabolic syndrome and menopause: autonomic, inflammatory, and oxidative stress evaluations. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 15 de dezembro de 2015;309(12):R1532-1539.
52. Sinharay R, Gong J, Barratt B, Ohman-Strickland P, Ernst S, Kelly FJ, et al. Respiratory and cardiovascular responses to walking down a traffic-polluted road compared with walking in a traffic-free area in participants aged 60 years and older with chronic lung or heart disease and age-matched healthy controls: a randomised, crossover study. *Lancet.* 27 de janeiro de 2018;391(10118):339–49.
53. Alhumaid W, Small SD, Kirkham AA, Becher H, Pituskin E, Prado CM, et al. A Contemporary Review of the Effects of Exercise Training on Cardiac Structure and Function and Cardiovascular Risk Profile: Insights From Imaging. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:753652.
54. Kim SR, Choi S, Keum N, Park SM. Combined Effects of Physical Activity and Air Pollution on Cardiovascular Disease: A Population-Based Study. *J Am Heart Assoc.* 2 de junho de 2020;9(11):e013611.

55. Kubesch NJ, Therning Jørgensen J, Hoffmann B, Loft S, Nieuwenhuijsen MJ, Raaschou-Nielsen O, et al. Effects of Leisure-Time and Transport-Related Physical Activities on the Risk of Incident and Recurrent Myocardial Infarction and Interaction With Traffic-Related Air Pollution: A Cohort Study. *J Am Heart Assoc.* 18 de julho de 2018;7(15):e009554.
56. Sun S, Cao W, Qiu H, Ran J, Lin H, Shen C, et al. Benefits of physical activity not affected by air pollution: a prospective cohort study. *Int J Epidemiol.* 1o de fevereiro de 2020;49(1):142–52.
57. Elliott EG, Laden F, James P, Rimm EB, Rexrode KM, Hart JE. Interaction between Long-Term Exposure to Fine Particulate Matter and Physical Activity, and Risk of Cardiovascular Disease and Overall Mortality in U.S. Women. *Environ Health Perspect.* dezembro de 2020;128(12):127012.
58. (PDF) Inhalation of printer-emitted particles impairs cardiac conduction, hemodynamics, and autonomic regulation and induces arrhythmia and electrical remodeling in rats [Internet]. [citado 30 de setembro de 2025]. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/338909558_Inhalation_of_printer-emitted_particles_impairs_cardiac_conduction_hemodynamics_and_autonomic_regulation_and_induces_arrhythmia_and_electrical_remolding_in_rats
59. Marmett B, Nunes RB, de Souza KS, Lago PD, Rhoden CR. Aerobic training reduces oxidative stress in skeletal muscle of rats exposed to air pollution and supplemented with chromium picolinate. *Redox Rep.* dezembro de 2018;23(1):146–52.
60. Gordon CJ, Phillips PM, Johnstone AFM, Schmid J, Schladweiler MC, Ledbetter A, et al. Effects of maternal high-fat diet and sedentary lifestyle on susceptibility of adult offspring to ozone exposure in rats. *Inhal Toxicol.* maio de 2017;29(6):239–54.
61. Olivo CR, Castro TBP, Riane A, Regonha T, Rivero DHRF, Vieira RP, et al. The effects of exercise training on the lungs and cardiovascular function of animals exposed to diesel exhaust particles and gases. *Environ Res.* janeiro de 2022;203:111768.
62. Hahad O, Kuntic M, Frenis K, Chowdhury S, Lelieveld J, Lieb K, et al. Physical Activity in Polluted Air—Net Benefit or Harm to Cardiovascular Health? A Comprehensive Review. *Antioxidants (Basel).* 8 de novembro de 2021;10(11):1787.
63. Brooks GA, White TP. Determination of metabolic and heart rate responses of rats to treadmill exercise. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.* dezembro de 1978;45(6):1009–15.
64. Rodrigues B, Figueroa DM, Mostarda CT, Heeren MV, Irigoyen MC, De Angelis K. Maximal exercise test is a useful method for physical capacity and oxygen consumption

determination in streptozotocin-diabetic rats. *Cardiovasc Diabetol*. 13 de dezembro de 2007;6:38.

65. Irigoyen MC, Paulini J, Flores LJF, Flues K, Bertagnolli M, Moreira ED, et al. Exercise training improves baroreflex sensitivity associated with oxidative stress reduction in ovariectomized rats. *Hypertension*. outubro de 2005;46(4):998–1003.
66. Farah D, Nunes J, Sartori M, Dias D da S, Sirvente R, Silva MB, et al. Exercise Training Prevents Cardiovascular Derangements Induced by Fructose Overload in Developing Rats. *PLOS ONE*. 8 de dezembro de 2016;11(12):e0167291.
67. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation*. dezembro de 1978;58(6):1072–83.
68. Behling A, Moraes RS, Rohde LE, Ferlin EL, Nóbrega ACL, Ribeiro JP. Cholinergic stimulation with pyridostigmine reduces ventricular arrhythmia and enhances heart rate variability in heart failure. *Am Heart J*. setembro de 2003;146(3):494–500.
69. Ishise H, Asanoi H, Ishizaka S, Joho S, Kameyama T, Umeno K, et al. Time course of sympathovagal imbalance and left ventricular dysfunction in conscious dogs with heart failure. *J Appl Physiol* (1985). abril de 1998;84(4):1234–41.
70. Raimundo RD, de Abreu LC, Adami F, Vanderlei FM, de Carvalho TD, Moreno IL, et al. Heart rate variability in stroke patients submitted to an acute bout of aerobic exercise. *Transl Stroke Res*. outubro de 2013;4(5):488–99.
71. Pincus SM. Approximate entropy as a measure of system complexity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 15 de março de 1991;88(6):2297–301.
72. Lombardi F, Sandrone G, Mortara A, Torzillo D, La Rovere MT, Signorini MG, et al. Linear and nonlinear dynamics of heart rate variability after acute myocardial infarction with normal and reduced left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol*. 15 de junho de 1996;77(15):1283–8.
73. [www.rndsystems.com](https://www.rndsystems.com/products/rat-il-10-quantikine-elisa-kit_r1000) [Internet]. [citado 30 de setembro de 2025]. Rat IL-10 Quantikine ELISA Kit. Disponível em: https://www.rndsystems.com/products/rat-il-10-quantikine-elisa-kit_r1000
74. Qin M, Qiu Z. Changes in TNF- α , IL-6, IL-10 and VEGF in rats with ARDS and the effects of dexamethasone. *Exp Ther Med*. janeiro de 2019;17(1):383–7.
75. Salbitani G, Bottone C, Carfagna S. Determination of Reduced and Total Glutathione Content in Extremophilic Microalga *Galdieria phlegrea*. *Bio Protoc*. 5 de julho de 2017;7(13):e2372.

76. Rahman I, Kode A, Biswas SK. Assay for quantitative determination of glutathione and glutathione disulfide levels using enzymatic recycling method. *Nat Protoc.* 2006;1(6):3159–65.
77. de Oliveira-Fonoff AM, Mady C, Pessoa FG, Fonseca KCB, Salemi VMC, Fernandes F, et al. The role of air pollution in myocardial remodeling. *PLoS One.* 2017;12(4):e0176084.
78. Liu Y, Goodson JM, Zhang B, Chin MT. Air pollution and adverse cardiac remodeling: clinical effects and basic mechanisms. *Front Physiol.* 2015;6:162.
79. Tanwar V, Adelstein JM, Grimmer JA, Youtz DJ, Katapadi A, Sugar BP, et al. Preconception Exposure to Fine Particulate Matter Leads to Cardiac Dysfunction in Adult Male Offspring. *J Am Heart Assoc.* 18 de dezembro de 2018;7(24):e010797.
80. Gorr MW, Velten M, Nelin TD, Youtz DJ, Sun Q, Wold LE. Early life exposure to air pollution induces adult cardiac dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 1o de novembro de 2014;307(9):H1353-1360.
81. Qin G, Xia J, Zhang Y, Guo L, Chen R, Sang N. Ambient fine particulate matter exposure induces reversible cardiac dysfunction and fibrosis in juvenile and older female mice. *Part Fibre Toxicol.* 2018 Jun 25;15(1):27. doi: 10.1186/s12989-018-0264-2. PMID: 29941001; PMCID: PMC6019275.
82. Münzel T, Sørensen M, Lelieveld J, Landrigan PJ, Kuntic M, Nieuwenhuijsen M, et al. A comprehensive review/expert statement on environmental risk factors of cardiovascular disease. *Cardiovasc Res.* 29 de setembro de 2025;121(11):1653–78.
83. Zheng C, Tang H, Wang X, Chen Z, Zhang L, Cai J, et al. Air pollution is associated with abnormal left ventricular diastolic function: a nationwide population-based study. *BMC Public Health.* 12 de agosto de 2023;23(1):1537.
84. Regitz-Zagrosek V, Kararigas G. Mechanistic Pathways of Sex Differences in Cardiovascular Disease. *Physiol Rev.* janeiro de 2017;97(1):1–37.
85. Boese AC, Kim SC, Yin KJ, Lee JP, Hamblin MH. Sex differences in vascular physiology and pathophysiology: estrogen and androgen signaling in health and disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 1o de setembro de 2017;313(3):H524–45.
86. Liao M, Braunstein Z, Rao X. Sex differences in particulate air pollution-related cardiovascular diseases: A review of human and animal evidence. *Sci Total Environ.* 1o de agosto de 2023;884:163803.
87. Oláh A, Mátyás C, Kellermayer D, Ruppert M, Barta BA, Sayour AA, et al. Sex Differences in Morphological and Functional Aspects of Exercise-Induced Cardiac Hypertrophy in a Rat Model. *Front Physiol.* 2019;10:889.

88. Miller MR. Oxidative stress and the cardiovascular effects of air pollution. *Free Radic Biol Med*. 1o de maio de 2020;151:69–87.
89. Iorga A, Cunningham CM, Moazeni S, Ruffenach G, Umar S, Eghbali M. The protective role of estrogen and estrogen receptors in cardiovascular disease and the controversial use of estrogen therapy. *Biol Sex Differ*. 24 de outubro de 2017;8(1):33.
90. McCarthy M, Raval AP. The peri-menopause in a woman's life: a systemic inflammatory phase that enables later neurodegenerative disease. *Journal of Neuroinflammation*. 23 de outubro de 2020;17(1):317.
91. Kessler EL, Rivaud MR, Vos MA, van Veen TAB. Sex-specific influence on cardiac structural remodeling and therapy in cardiovascular disease. *Biol Sex Differ*. 4 de fevereiro de 2019;10(1):7.
92. Gardner JD, Brower GL, Janicki JS. Gender differences in cardiac remodeling secondary to chronic volume overload. *J Card Fail*. abril de 2002;8(2):101–7.
93. Liao M, Braunstein Z, Rao X. Sex differences in particulate air pollution-related cardiovascular diseases: A review of human and animal evidence. *Sci Total Environ*. 1o de agosto de 2023;884:163803.
94. Mosca L, Barrett-Connor E, Wenger NK. Sex/gender differences in cardiovascular disease prevention: what a difference a decade makes. *Circulation*. 8 de novembro de 2011;124(19):2145–54.
95. Martinez MW, Kim JH, Shah AB, Phelan D, Emery MS, Wasfy MM, et al. Exercise-Induced Cardiovascular Adaptations and Approach to Exercise and Cardiovascular Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 5 de outubro de 2021;78(14):1453–70.
96. Hu Y, Wu T, Liu X, Qiao D. Effects of exercise on the cardiovascular function of rats in a sulfur dioxide polluted environment. *An Acad Bras Cienc*. 2022;94(2):e20211180.
97. You Y, Wang D, Liu J, Chen Y, Ma X, Li W. Physical Exercise in the Context of Air Pollution: An Emerging Research Topic. *Front Physiol*. 2022;13:784705.
98. Kemi OJ, Wisløff U. Mechanisms of exercise-induced improvements in the contractile apparatus of the mammalian myocardium. *Acta Physiol (Oxf)*. agosto de 2010;199(4):425–39.
99. Brenner DA, Apstein CS, Saupe KW. Exercise training attenuates age-associated diastolic dysfunction in rats. *Circulation*. 10 de julho de 2001;104(2):221–6.
100. Hotta K, Chen B, Behnke BJ, Ghosh P, Stabley JN, Bramey JA, et al. Exercise training reverses age-induced diastolic dysfunction and restores coronary microvascular function. *J Physiol*. 15 de junho de 2017;595(12):3703–19.

101. Mostarda C, Moraes-Silva IC, Salemi VMC, Machi JF, Rodrigues B, De Angelis K, et al. Exercise training prevents diastolic dysfunction induced by metabolic syndrome in rats. *Clinics (Sao Paulo)*. julho de 2012;67(7):815–20.
102. Zhao J, Gong F, Yang Q, Yang R, Yan Z, Xi Z, et al. Exercise in ozone-polluted air evokes pathological cardiac hypertrophy via up-regulation of nuclear lncRNA EYA4-au1 and recruiting Med11 to activating EYA4/p27kip1/CK2 α /HDAC2 cascade. *Ecotoxicol Environ Saf*. 15 de novembro de 2024;287:117264.
103. Gleeson M, Bishop NC, Stensel DJ, Lindley MR, Mastana SS, Nimmo MA. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nat Rev Immunol*. 5 de agosto de 2011;11(9):607–15.
104. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiol Rev*. outubro de 2008;88(4):1379–406.
105. Regitz-Zagrosek V, Kararigas G. Mechanistic Pathways of Sex Differences in Cardiovascular Disease. *Physiol Rev*. janeiro de 2017;97(1):1–37.
106. Lewis DA, Kamon E, Hodgson JL. Physiological differences between genders. Implications for sports conditioning. *Sports Med*. 1986;3(5):357–69.
107. Powers SK, Smuder AJ, Kavazis AN, Quindry JC. Mechanisms of exercise-induced cardioprotection. *Physiology (Bethesda)*. janeiro de 2014;29(1):27–38.
108. Di Francescomarino S, Sciartilli A, Di Valerio V, Di Baldassarre A, Gallina S. The effect of physical exercise on endothelial function. *Sports Med*. 2009;39(10):797–812.
109. Green DJ, Spence A, Halliwill JR, Cable NT, Thijssen DHJ. Exercise and vascular adaptation in asymptomatic humans. *Exp Physiol*. fevereiro de 2011;96(2):57–70.
110. Zhao Z, Wang H, Jessup JA, Lindsey SH, Chappell MC, Groban L. Role of estrogen in diastolic dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2014 Mar 1;306(5):H628-40. doi: 10.1152/ajpheart.00859.2013. Epub 2014 Jan 10. PMID: 24414072; PMCID: PMC3949059
111. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*. 1996 Mar 1;93(5):1043-65. PMID: 8598068.
112. Thayer JF, Lane RD. The role of vagal function in the risk for cardiovascular disease and mortality. *Biol Psychol*. 2007 Feb;74(2):224-42. doi: 10.1016/j.biopsycho.2005.11.013. Epub 2006 Dec 19. PMID: 17182165.

113. Shaffer F, Ginsberg JP. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Front Public Health*. 2017 Sep 28;5:258. doi: 10.3389/fpubh.2017.00258. PMID: 29034226; PMCID: PMC5624990.
114. Peng CK, Havlin S, Stanley HE, Goldberger AL. Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series. *Chaos*. 1995;5(1):82-7. doi: 10.1063/1.166141. PMID: 11538314.
115. Goldberger AL, Amaral LA, Hausdorff JM, Ivanov PCh, Peng CK, Stanley HE. Fractal dynamics in physiology: alterations with disease and aging. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002 Feb 19;99 Suppl 1(Suppl 1):2466-72. doi: 10.1073/pnas.012579499. PMID: 11875196; PMCID: PMC128562.
116. Tulppo MP, Mäkikallio TH, Takala TE, Seppänen T, Huikuri HV. Quantitative beat-to-beat analysis of heart rate dynamics during exercise. *Am J Physiol*. 1996 Jul;271(1 Pt 2):H244-52. doi: 10.1152/ajpheart.1996.271.1.H244. PMID: 8760181.
117. Tsuji H, Venditti FJ Jr, Manders ES, Evans JC, Larson MG, Feldman CL, Levy D. Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1994 Aug;90(2):878-83. doi: 10.1161/01.cir.90.2.878. PMID: 8044959.
118. Chobanyan-Jürgens K, Jordan J. Autonomic nervous system activity and inflammation: good ideas, good treatments, or both? *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015 Dec 15;309(12):H1999-2001. doi: 10.1152/ajpheart.00826.2015. Epub 2015 Oct 30. PMID: 26519033.
119. Thayer JF, Lane RD. The role of vagal function in the risk for cardiovascular disease and mortality. *Biol Psychol*. 2007 Feb;74(2):224-42. doi: 10.1016/j.biopsycho.2005.11.013. Epub 2006 Dec 19. PMID: 17182165.
120. Brook RD, Rajagopalan S, Pope CA 3rd, Brook JR, Bhatnagar A, Diez-Roux AV, Holguin F, Hong Y, Luepker RV, Mittleman MA, Peters A, Siscovick D, Smith SC Jr, Whitsel L, Kaufman JD; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention, Council on the Kidney in Cardiovascular Disease, and Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism. Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: An update to the scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010 Jun 1;121(21):2331-78. doi: 10.1161/CIR.0b013e3181d8e1. Epub 2010 May 10. PMID: 20458016.
121. Pope CA 3rd, Bhatnagar A, McCracken JP, Abplanalp W, Conklin DJ, O'Toole T. Exposure to Fine Particulate Air Pollution Is Associated With Endothelial Injury and Systemic Inflammation. *Circ Res*. 2016 Nov 11;119(11):1204-1214. doi:

10.1161/CIRCRESAHA.116.309279. Epub 2016 Oct 25. PMID: 27780829; PMCID: PMC5215745.

CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada "Efeitos da atividade física nas alterações cardiovasculares e neuroimunes da prole de animais expostos a poluição do ar", protocolada sob o CEUA nº 3141120421 (ID 000245), sob a responsabilidade de **Profª. Dra. Kátia de Angelis e equipe; Marina Rascio Henriques Dutra; Danielle da Silva Dias; Sarah Cristina Ferreira Freitas; Tânia Plens Shecaira; Maria Claudia Costa Irigoyen; Mariana Matera Veras** - que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica ou ensino - está de acordo com os preceitos da Lei 11.794 de 8 de outubro de 2008, com o Decreto 6.899 de 15 de julho de 2009, bem como com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi **aprovada** pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Nove de Julho (CEUA/UNINOVE) na reunião de 14/04/2021.

We certify that the proposal "Effects of physical activity on cardiovascular and neuroimmune changes in the offspring of animals exposed to air pollution", utilizing 9 Heterogenics rats (3 males and 6 females), 9 Isogenic rats (3 males and 6 females), protocol number CEUA 3141120421 (ID 000245), under the responsibility of **Profª. Dra. Kátia de Angelis and team; Marina Rascio Henriques Dutra; Danielle da Silva Dias; Sarah Cristina Ferreira Freitas; Tânia Plens Shecaira; Maria Claudia Costa Irigoyen; Mariana Matera Veras** - which involves the production, maintenance and/or use of animals belonging to the phylum Chordata, subphylum Vertebrata (except human beings), for scientific research purposes or teaching - is in accordance with Law 11.794 of October 8, 2008, Decree 6899 of July 15, 2009, as well as with the rules issued by the National Council for Control of Animal Experimentation (CONCEA), and was **approved** by the Ethic Committee on Animal Use of the Nove de Julho University (CEUA/UNINOVE) in the meeting of 04/14/2021.

Finalidade da Proposta: **Pesquisa (Acadêmica)**

Vigência da Proposta: de **05/2021** a **03/2023**

Área: **Medicina**

Origem:	Biotério - Unidade Vergueiro			
Espécie:	Ratos heterogênicos	sexo:	Machos	idade: 20 a 21 dias N: 3
Linhagem:	Wistar			Peso: 30 a 50 g
Origem:	Biotério - Unidade Vergueiro			
Espécie:	Ratos heterogênicos	sexo:	Fêmeas	idade: 20 a 21 dias N: 6
Linhagem:	Wistar			Peso: 30 a 50 g
Origem:	Biotério - Unidade Vergueiro			
Espécie:	Ratos isogênicos	sexo:	Machos	idade: 20 a 21 dias N: 3
Linhagem:	SHR			Peso: 30 a 50 g
Origem:	Biotério - Unidade Vergueiro			
Espécie:	Ratos isogênicos	sexo:	Fêmeas	idade: 20 a 21 dias N: 6
Linhagem:	SHR			Peso: 30 a 50 g

Local do experimento: Faculdade de Medicina da USP (FMUSP), até o período de lactação da prole. Após o desmame a prole será mantida no biotério da UNINOVE. -Localização: FMUSP: Av. Dr. Arnaldo, 455 - Cerqueira César, São Paulo - SP, 01246-903. UNIFESP: Rua Botucatu, 862 - Edifício de Ciências Biomédicas, 5º andar, São Paulo - SP, 04023-062.

São Paulo, 14 de abril de 2021



Prof. Dr. Rodrigo Labat Marcos
Coordenador da Comissão de Ética no Uso de Animais
Universidade Nove de Julho



Profa. Dra. Stella Regina Zamuner
Vice-Coordenadora da Comissão de Ética no Uso de Animais
Universidade Nove de Julho