



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Instituto de Medicina Social

Amine Farias Costa

**Associação entre a exposição de curto prazo à poluição do ar e mortalidade
em idosos**

Rio de Janeiro

2016

Amine Farias Costa

Associação entre a exposição de curto prazo à poluição do ar e mortalidade em idosos

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração: Epidemiologia.

Orientador: Prof. Dr. Antônio Carlos Monteiro Ponce de Leon

Rio de Janeiro

2016

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/ REDE SIRIUS/ CB/C

C837 Costa, Amine Farias.
Associação entre a exposição de curto prazo à poluição do ar e mortalidade em idosos /Amine Farias Costa. – 2016.
112 f.

Orientador: Antônio Carlos Monteiro Ponce de Leon.

Tese (Doutorado) Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Instituto de Medicina Social.

1. Estudo de Séries temporais – Teses. 2. Poluição do ar – Teses. 3. Mortalidade – Teses. 4. Idoso fragilizado – Teses. I. Leon, Antônio Carlos Monteiro Ponce de. II. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Instituto de Medicina Social. III. Título.

CDU 314.422.3-053.9

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta tese, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Amine Farias Costa

Associação entre a exposição de curto prazo à poluição do ar e mortalidade em idosos

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração: Epidemiologia.

Aprovado em 04 de abril de 2016.

Orientador: Prof. Dr. Antônio Carlos Monteiro Ponce de Leon
Instituto de Medicina Social – UERJ

Banca Examinadora: _____

Prof. Dr. Renato Peixoto Veras
Instituto de Medicina Social – UERJ

Prof. Dr. José Marcus de Oliveira Godoy
Departamento de Química – PUC Rio

Prof. Dra. Joyce Mendes de Andrade Schramm
Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca - FIOCRUZ

Prof. Dr. Oswaldo Gonçalves Cruz
Programa de Computação Científica - Fiocruz

Rio de Janeiro

2016

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Dalva e Welington Costa, por terem feito o possível e o impossível para garantir a minha educação.

AGRADECIMENTOS

Ao professor Antônio CM Ponce de Leon pelos ensinamentos e pela paciência ao longo dos últimos quatro anos.

À professora Joyce Mendes de Andrade Schramm pela indicação para o ingresso no doutorado e pela oportunidade de trabalharmos juntas.

À amiga Letícia Tavares, alunos e professores do Instituto de Medicina Social que de alguma forma contribuíram para que eu não desistisse durante os meses de quimioterapia e radioterapia.

Aos professores Bert Brunekreef e Gerard Hoek pela confiança que depositaram em mim.

Aos amigos da sala 319.b, Marije, Aileen, Calvin, Edith e Joseph pela companhia e alegria nos meus dias em Utrecht.

A todos os professores, alunos e funcionários do IRAS (Institute for Risk Assessment Sciences) e da Universidade de Utrecht pela receptividade.

À Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro pela bolsa concedida durante o período de doutorado sanduíche na Holanda.

E ao meu marido Leandro pela ajuda nos momentos de desespero, pela atenção nos momentos de dúvida e pelo amor em todos os momentos.

RESUMO

COSTA, Amine Farias. *Associação entre a exposição de curto prazo à poluição do ar e mortalidade em idosos*. 2016. 112 f. Tese (Doutorado em Saúde Coletiva) – Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2016.

Esta tese investigou os efeitos da exposição de curto prazo à poluição do ar nas mortes em idosos. O primeiro artigo científico quantificou o efeito de colheita através da estimação dos efeitos de dias únicos e cumulativos da poluição do ar na mortalidade usando os modelos de defasagem distribuída. O segundo artigo científico avaliou a associação entre o dióxido de nitrogênio (NO₂) e a mortalidade utilizando modelos uni e multipoluentes. Os dados foram analisados por meio de uma série temporal diária que avaliou a mortalidade, por causas não acidentais e específicas, de idosos residentes na cidade de São Paulo, Brasil, entre 2000 e 2011. Os efeitos do material particulado menor que 10 µm (PM10), NO₂, monóxido de carbono (CO) e ozônio (O₃) foram estimados em modelos aditivos generalizados de Poisson. No primeiro artigo científico, o efeito da exposição à poluição do ar em dias únicos foi avaliado sem defasagem e com 1 e 2 dias de defasagem. Modelos de defasagem distribuída com defasagem até 10, 20 e 30 dias foram usados para avaliar o efeito de colheita e o potencial efeito cumulativo da exposição. No segundo artigo científico, o efeito da exposição à poluição do ar em dias únicos foi avaliado sem defasagem e com 1 dia de defasagem e o efeito cumulativo foi avaliado até 10 dias de defasagem, em modelos uni e multipoluentes; o Índice de Risco Cumulativo (CRI) foi adicionalmente estimado para cada modelo. No que se refere ao primeiro artigo científico, PM10, NO₂ e CO foram significativamente associados com as mortes não acidentais e por causas específicas em ambos os modelos de dias únicos e cumulativos. Os efeitos cumulativos até 30 dias de defasagem foram essencialmente zero para as mortes não acidentais e circulatórias, enquanto permaneceu elevado para mortes por doenças respiratórias, cerebrovasculares e neoplasias. O efeito de colheita foi menor que 30 dias para as mortes não acidentais e circulatórias e não foi encontrado para as outras causas de morte até 30 dias de defasagem. No que se refere ao segundo artigo científico, uma associação entre a exposição ao NO₂, PM10, CO e O₃ e mortes não acidentais e por causas específicas foi encontrada nos modelos unipoluentes. Os efeitos do NO₂ permaneceram significantes nos modelos multipoluentes para as mortes não acidentais e circulatórias. Os CRIs estimados sugeriram que as mortes por doenças circulatórias foram principalmente associadas com o NO₂ e as mortes por doenças respiratórias foram associadas com o CO e O₃, independentemente da defasagem. Para as mortes não acidentais, os modelos multipoluentes foram associados com o maior CRI com os principais poluentes dependendo da defasagem escolhida. A mistura de poluição do ar representada pelo NO₂ apresentou um efeito nas mortes não acidentais e circulatórias que foi independente do PM10, CO e O₃. O CRI foi maior que os riscos associados aos modelos unipoluentes. Concluindo, os resultados desta tese sugerem que a exposição de curto prazo à poluição do ar está associada com o aumento no número diário de mortes em idosos de São Paulo.

Palavras-chave: Estudos de séries temporais. Poluição do ar. Mortalidade. Idoso fragilizado.

ABSTRACT

COSTA, Amine Farias. *Association between short-term exposure to air pollution and elderly mortality*. 2016. 112 f. Tese (Doutorado em Saúde Coletiva) –Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2016.

This thesis explored the effects of short-term exposure to air pollutants in elderly mortality. The first manuscript aimed to quantify mortality displacement by estimating single lag and cumulative effects of air pollution on mortality using distributed lag models and the second manuscript aimed to evaluate the association between nitrogen dioxide (NO₂) and mortality using single and multipollutant models. The data were analyzed as a daily time series of non-accidental and cause-specific mortality among elderly living in São Paulo, Brazil, between 2000 and 2011. Effects of particulate matter less than 10 µm (PM₁₀), NO₂, carbon monoxide (CO) and ozone (O₃) were estimated in Poisson generalized additive models. In the first manuscript, the single lag effect of air pollutant exposure was evaluated at lags 0, 1 and 2 days. Distributed lag models with lags from 0 to lags 10, 20 and 30 days were used to assess mortality displacement and potential cumulative exposure effects. In the second manuscript, the single lag effect at lags 0 and 1 days and the cumulative effect from lag 0 to lag 10 days were evaluated in one-, two-, three- and four-pollutant models; the cumulative risk index (CRI) was additionally estimated for each model. About the first manuscript, PM₁₀, NO₂ and CO were significantly associated with non-accidental and cause-specific deaths in both single and cumulative lag models. Cumulative effects estimates up to lag 30 were essentially zero for non-accidental and circulatory deaths, while remaining elevated for respiratory, cerebrovascular and cancer deaths. Mortality displacement was less than 30 days for non-accidental and circulatory deaths and it was not found for other causes of death within 30 days. About the second manuscript, an association between NO₂, PM₁₀, CO and O₃ exposures and non-accidental and cause-specific deaths was found in one-pollutant models. NO₂ effects remained significant in multipollutant models for non-accidental and circulatory deaths. The estimated CRIs suggested that circulatory deaths were mainly associated with NO₂ and respiratory deaths mainly with CO and O₃, regardless the lag. For non-accidental deaths, multipollutant models were associated with the highest CRI with the main pollutants depending on the chosen lag. Air pollution mixture represented by NO₂ had an effect on non-accidental and circulatory mortality, which was independent from PM₁₀, CO and O₃. The CRI was larger than the risks associated with single pollutants. In conclusion, the results from this thesis suggested that short-term exposure to air pollution is associated with an increase in number of daily elderly deaths in São Paulo.

Keywords: Time series studies. Air pollution. Mortality. Frail elderly.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Mecanismo de fragilidade relacionado à poluição do ar. Adaptado de Zeger et al. (1999) e Schwartz J. (2001).....	28
Figura 2 – Ilustração hipotética para o efeito de colheita. Eixo x: tempo em dias, eixo y: número de mortes diárias.....	29

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Percentual de dados faltantes de PM10, CO, NO ₂ e O ₃ dentre as estações de monitoramento, antes e depois dos métodos de imputação.....	38
Tabela 2 –	Correlações de Spearman para as concentrações ¹ de PM10, CO, NO ₂ e O ₃ dentre as estações de monitoramento.....	39
Tabela 3 –	Detalhes do ajuste de tendência, sazonalidade, temperatura e umidade do ar nos modelos.....	41

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIC	Akaike Information Criterion (critério de informação de Akaike)
CETESB	Companhia Ambiental do Estado de São Paulo
CO	monóxido de carbono
CRI	Cumulative Risk Index (Índice de Risco Cumulativo)
DCV	doenças cardiovasculares
DLM	Distributed Lag Model (Modelo de Defasagem Distribuída)
DPOC	doença pulmonar obstrutiva crônica
EUA	Estados Unidos da América
<i>gl</i>	Graus de liberdade
HR	hazard ratio (razão de riscos)
IC	Intervalo de confiança de 95%
NO ₂	dióxido de nitrogênio
O ₃	ozônio
OMS	Organização Mundial da Saúde
PM	particulate matter (material particulado)
PM10	PM menor que 10 µm
PM2.5	PM menor que 2.5 µm
PTS	partículas totais em suspensão
RMSP	região metropolitana da cidade de São Paulo
RR	risco relativo
SO ₂	dióxido de enxofre
UFP	ultra fine particles (partículas ultra finas)
US-EPA	<i>United States Environmental Protection Agency</i> (Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos)

LISTA DE SÍMBOLOS

β	beta
$^{\circ}\text{C}$	graus Celsius
=	igual
\geq	maior ou igual
μm	micrômetro
μg	micrograma
m^3	metro cúbico
ppm	partes por milhão
%	por cento
$\sqrt{\quad}$	raiz quadrada

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	13
1	REVISÃO DE LITERATURA	16
1.1	Mudanças climáticas	16
1.2	Poluição do ar	19
1.3	Estudos de séries temporais	22
1.3.1	<u>Características principais</u>	22
1.3.2	<u>Efeitos na saúde</u>	23
1.3.3	<u>População frágil e efeito de colheita</u>	26
1.3.4	<u>Modelos de defasagem distribuída</u>	30
1.3.5	<u>Modelos multipoluentes</u>	32
1.4	Justificativa	34
2	OBJETIVOS	36
2.1	Objetivo geral	36
2.2	Objetivos específicos	36
3	MATERIAL E MÉTODOS	37
3.1	Dados	37
3.2	Modelagem	39
3.2.1	<u>Modelos de regressão</u>	40
3.2.2	<u>Variáveis de ajuste do modelo</u>	41
3.2.3	<u>Análise dos resíduos</u>	42
3.2.4	<u>Especificidades</u>	42
3.2.4.1	Artigo científico 1	42
3.2.4.2	Artigo científico 2	43
4	RESULTADOS	45
4.1	Mortality displacement associated with air pollution in São Paulo, Brazil (Artigo Científico 1)	45
4.2	Effects of NO₂ exposure on daily mortality in São Paulo, Brazil (Artigo Científico 2)	72
	CONCLUSÕES	99

REFERÊNCIAS	100
APÊNDICE A – Séries temporais das mortes diárias, 2000 a 2011	108
APÊNDICE B – Séries temporais das concentrações diárias dos poluentes atmosféricos, 2000 a 2011	109
APÊNDICE C – Séries temporais das medições diárias de temperatura e umidade relativa médias, 2000 a 2011	110
ANEXO A - Sumário dos resultados para NO ₂ de modelos com 2 poluentes a partir de estudos multicêntricos de séries temporais e case-crossover para mortalidade	111

INTRODUÇÃO

A exposição de curto prazo à poluição do ar tem sido associada a uma variedade de efeitos adversos para a saúde humana, como o aumento do número de mortes, hospitalizações e atendimentos de emergência, que podem se manifestar dias, semanas ou até meses após níveis extremos de poluição do ar (WHO, 2006, 2013).

A exposição de curto prazo a determinados poluentes atmosféricos, como material particulado (PM, em inglês, *particulate matter*), dióxido de nitrogênio (NO₂), monóxido de carbono (CO) e ozônio (O₃) já vem sendo associada com a mortalidade diária, por todas as causas e causas específicas, em diversos estudos de séries temporais (ANDERSON, H. *et al.*, 2007). Entretanto, algumas questões relacionadas a estas associações ainda não foram totalmente elucidadas.

Nos últimos anos, vem sendo discutida a hipótese de que a mortalidade associada à exposição de curto prazo à poluição do ar estaria limitada somente a um subgrupo populacional frágil que possui elevado risco de morte devido a sua péssima condição de saúde. Consequentemente, um episódio de poluição do ar pode esgotar esta população frágil e antecipar o desfecho em alguns dias ou semanas, seguido de um período com uma taxa de mortalidade menor que a taxa esperada. Esta hipótese descrita é conhecida como efeito de colheita (em inglês, *harvesting effect*) ou deslocamento de mortalidade (em inglês, *mortality displacement*) (SCHWARTZ, 2000a; ZEGER; DOMINICI; SAMET, 1999). É importante identificar o efeito de colheita devido aos questionamentos e interpretações para a saúde pública. Se as mortes relacionadas à poluição do ar são antecipadas somente em poucos dias, o impacto na saúde pública mensurado pela perda de expectativa de vida pode ser menor quando comparado às mortes que são antecipadas por um período maior de tempo (SCHWARTZ, 2000a).

Como os efeitos da poluição do ar na saúde podem ocorrer no mesmo dia da exposição ao poluente atmosférico (defasagem 0, ou, em inglês, *lag 0*) ou em dias posteriores, estruturas de defasagem são necessárias para quantificar o efeito cumulativo ao longo do período de tempo analisado e, ainda, para melhor avaliação do efeito de colheita. Todavia, se múltiplos dias defasados são utilizados em um único modelo, modelos comuns de regressão estarão susceptíveis aos problemas de multicolinearidade devido a alta correlação entre as exposições em dias consecutivos. A solução para esta questão foi o desenvolvimento do *distributed lag model* (DLM, em português, modelo de defasagem distribuída) que utiliza funções suaves,

como os polinômios, para descrever a exposição em múltiplos dias defasados (GASPARRINI, A.; ARMSTRONG; KENWARD, 2010; ZANOBETTI, A. *et al.*, 2000).

Recentemente, as estruturas de defasagem utilizando os DLMs estão sendo aprimoradas por diversos autores para diferentes tipos de estudo (ARMSTRONG, 2006; GASPARRINI, A.; ARMSTRONG; KENWARD, 2010; GASPARRINI, ANTONIO, 2014; ROBERTS; MARTIN, 2007; SAMOLI, EVANGELIA *et al.*, 2013; SCHWARTZ, 2000b). Em alguns estudos de séries temporais, os DLMs tem sido aplicados para quantificar o efeito cumulativo ao longo dos dias de exposição (BRAGA; ZANOBETTI; SCHWARTZ, 2001; FILLEUL *et al.*, 2004; O'NEILL *et al.*, 2008; ROMIEU *et al.*, 2012; SAMOLI, E. *et al.*, 2009; SAMOLI, EVANGELIA *et al.*, 2013; SCHWARTZ, 2000b;) e/ou para avaliar o efeito de colheita atribuído à poluição do ar (GOODMAN; DOCKERY; CLANCY, 2004; ZANOBETTI, A. *et al.*, 2000; ZANOBETTI, ANTONELLA; SCHWARTZ, 2008; ZANOBETTI, ANTONELLA *et al.*, 2003, 2002).

Estudos que usaram o DLM com estruturas de defasagem de até 60 dias, na maioria dos casos, não tem encontrado efeito de colheita menor que 30 a 60 dias. Estes resultados sugerem que os efeitos da poluição do ar não são antecipados por poucos dias ou semanas, e são subestimados comparados aos efeitos estimados para dias únicos de exposição (GOODMAN; DOCKERY; CLANCY, 2004; ZANOBETTI, ANTONELLA *et al.*, 2002, 2003; ZANOBETTI, ANTONELLA; SCHWARTZ, 2008).

Em um estudo multicêntrico europeu (ZANOBETTI, ANTONELLA *et al.*, 2002, 2003), o efeito cumulativo do aumento de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ na concentração de PM menor que $10 \mu\text{m}$ (PM10) até 40 dias de defasagem foi analisado. O número de mortes por todas as causas, doenças cardiovasculares (DCV) e respiratórias aumentou 1,61% (intervalo de confiança de 95% (IC): 1,02; 2,20), 1,97% (IC: 1,38; 2,55) e 4,20% (IC: 1,08; 7,42), respectivamente, versus 0,70% (IC: 0,43; 0,97), 0,69% (IC: 0,31; 1,08) e 0,74% (IC: -0,17; 1,66), respectivamente, quando a média do mesmo dia de exposição e do dia anterior foram utilizadas.

Adicionalmente ao efeito de colheita, a relação causal entre a exposição de curto prazo a determinados poluentes atmosféricos e mortalidade ainda é objeto de estudo e interpretação.

De acordo com a *United States Environmental Protection Agency* (US-EPA, em português, Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos), a relação causal entre a exposição de curto prazo ao PM10, CO e O₃ e mortalidade pode ser considerada sugestiva e/ou provável, no entanto, ainda há incerteza com relação à exposição de curto prazo ao NO₂ e a mortalidade, por exemplo (U.S.EPA, 2008, 2009, 2010, 2013). O NO₂ é um poluente

gasoso e sua principal fonte são as emissões veiculares. Como apresenta uma forte correlação com outros poluentes relacionados ao tráfego, o NO₂ pode funcionar como um substituto dos poluentes primários provenientes dos motores veiculares, como PM₁₀, PM menor que 2,5 µm (PM_{2.5}) ou CO (U.S.EPA, 2008; WHO, 2006). A dificuldade de separar os efeitos individuais dos poluentes atmosféricos presentes em determinadas misturas ainda dificulta a interpretação dos achados e a certificação de causalidade entre a exposição de curto prazo ao NO₂ e determinados desfechos em saúde (DOMINICI *et al.*, 2010).

Considerando a complexidade de determinadas misturas de poluentes atmosféricos, alguns estudos tem desenvolvido novas abordagens, ou utilizando as já existentes, para estimar o efeito combinado de vários poluentes ao mesmo tempo (GASS *et al.*, 2014; WILLIAMS *et al.*, 2014). Uma das abordagens é o cálculo do *Cumulative Risk Index* (CRI, em português, Índice de Risco Cumulativo) que consiste na combinação linear dos coeficientes individuais, permitindo assim que o efeito cumulativo seja seguramente estimado mesmo que a correlação entre as variáveis seja alta (JERRETT *et al.*, 2013; THURSTON *et al.*, 2013; WINQUIST *et al.*, 2014).

Jerret *et al.* (2013) estimaram o CRI para NO₂, O₃ e PM_{2.5} a partir de modelos multipoluentes em uma coorte seguida entre 1982 e 2000 na Califórnia. Os autores apresentaram que a combinação de NO₂ e O₃ foi suficiente para quantificar os efeitos conjuntos destes poluentes na mortalidade por DCV. O CRI estimado para a mistura citada foi maior que o efeito individual de cada poluente e similar ao CRI proveniente do modelo com 3 poluentes. Resultados da *American Cancer Society's Cancer Prevention Study II Cohort* (em português, Coorte do 2º Estudo de Prevenção do Câncer da Sociedade Americana de Câncer) apresentaram que o CRI proveniente da mistura entre NO₂ e PM_{2.5} foi maior que cada efeito individual dos poluentes, para todas as causas de morte e mortes por DCV.

1 REVISÃO DE LITERATURA

1.1 Mudanças climáticas

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) as mudanças climáticas irão, inevitavelmente, afetar os requerimentos básicos para manter a saúde das populações. A cada ano, 1,2 milhões de pessoas morrem por causas atribuídas à poluição do ar e 60 mil morrem em desastres naturais; o clima mais quente e mais variável conduz ao aumento dos níveis de poluição do ar e também ao aumento do risco de condições meteorológicas extremas. Todos os grupos populacionais são afetados com as mudanças climáticas, porém os efeitos na saúde são mais severos nos idosos, indivíduos enfermos, aqueles com alguma doença pré-existente e em populações urbanas, pois estão expostas a uma combinação de riscos ambientais à saúde, como ondas de calor e altos níveis de poluição do ar (WHO, 2009).

Os impactos mais importantes produzidos pelas mudanças climáticas, esperados para a metade do corrente século, podem ser divididos em efeitos diretos, efeitos mediados pelos sistemas naturais e efeitos mediados pelos sistemas humanos. Os efeitos combinados levam ao aumento no número de dias e noites quentes e diminuição no número de dias e noites frias, aumento da frequência e intensidade das ondas de calor, temperatura ambiente e umidade elevadas, mudanças nas precipitações, dentre outras modificações (WHO, 2014).

O aumento do clima global pode ser mostrado pelo aumento da média de temperatura do ar e dos oceanos, derretimento do gelo e da neve e aumento do nível dos oceanos. O mundo aqueceu aproximadamente 0,75 °C nos últimos 100 anos, sendo que a taxa de aumento nos últimos 25 anos foi maior que 0,18 °C por década, somado ao fato de que as áreas terrestres estão esquentando mais rapidamente que os oceanos. Deve-se considerar o aumento substancial nas ondas de calor em áreas terrestres, o aumento na frequência de chuvas torrenciais em muitas áreas e o aumento no nível dos oceanos em todo o mundo (WHO, 2009).

Espera-se um aumento nas próximas décadas de, aproximadamente, 1,8°C na temperatura ambiente em locais onde a energia sustentável é prioridade; em sociedades onde há pouca ênfase em sustentabilidade, espera-se 4,0 °C de aumento na temperatura. A maior parcela do aumento da temperatura ambiente observada pode ser atribuída ao aumento na

concentração de poluentes atmosféricos emitidos a partir de atividades humanas, como a queima de combustíveis fósseis (BERNSTEIN; RICE, 2013; WHO, 2009).

No que tange a poluição do ar, independente do estado físico do poluente (gasoso ou PM), é importante considerar sua localização geográfica e sua distribuição. Medições da qualidade do ar na última década revelaram problemas de poluição do ar em muitas das principais áreas urbanas do mundo, e algumas cidades de países em desenvolvimento enfrentam atualmente grandes desafios (WHO, 2006).

Uma das tendências previstas que levam ao aumento dos níveis de poluição do ar é a alta taxa de urbanização em países onde a maioria da população é de baixa renda. Espera-se que o rápido crescimento da população urbana leve a um aumento dramático no número de veículos combinado com soluções de baixo custo para as deslocamentos diários, a manutenção de carros antigos e outros desenvolvimentos que aumentam a poluição do ar (WHO, 2006).

Na Ásia, em geral o PM₁₀ e PM_{2.5} são os principais poluentes atmosféricos, no entanto, em cidades com número elevado e crescente de veículos, há uma crescente preocupação com os níveis de NO₂ e O₃. Para o dióxido de enxofre (SO₂), existe uma tendência de queda evidente nas grandes cidades, grande parte devido a introdução de restrições no teor de enxofre nos combustíveis. Nos Estados Unidos da América (EUA), estatísticas de qualidade do ar com base em dados de 340 áreas metropolitanas demonstraram uma tendência de queda entre 1993 e 2002 na concentração dos poluentes atmosféricos, com exceção do O₃. Na Europa, observa-se aumento dos níveis de PM₁₀ desde 2000, fortemente relacionado às variações meteorológicas, onde a concentração rural do poluente é de, pelo menos, 75% da concentração na área urbana. As concentrações regionais de O₃ em toda a Europa aumentaram entre 1978 e 2002 ultrapassando os níveis críticos preconizados. Na África, a alta taxa de urbanização combinada com soluções de baixo custo para o transporte tem resultado em um rápido aumento nas concentrações dos poluentes atmosféricos emitidos por veículos. Na América Latina, muitas das grandes cidades ainda apresentam altas concentrações de PM; houve uma ligeira queda nas concentrações de PM₁₀ até 2001, porém os níveis aumentaram novamente a partir desse ano (WHO, 2006).

No Brasil, a Companhia Ambiental do Estado de São Paulo (CETESB) monitora a qualidade do ar neste local. De acordo com o último relatório da CETESB a região metropolitana da cidade de São Paulo (RMSP) é umas das áreas críticas de poluição do ar no Estado, principalmente devido a emissão de poluentes provenientes da grande frota veicular. Em 2014, os padrões diário (120 µg/m³) e anual (40 µg/m³) para as concentrações de PM₁₀ foram ultrapassados em diversas estações de monitoramento. No caso do NO₂, o padrão anual

(60 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) foi ultrapassado em somente uma estação desta área e não houveram ultrapassagens no padrão de 8 horas (9 ppm) para a concentração de CO. O padrão de 8 horas (140 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) para O₃ foi ultrapassado em 43 dias durante o ano de 2014 (CETESB, 2015).

De uma maneira geral, há uma tendência de redução nos níveis dos poluentes atmosféricos na RMSP devido principalmente aos avanços tecnológicos para a redução das emissões veiculares. Porém, a CETESB ratifica que medidas complementares como o aumento da oferta do transporte público e planejamento do uso do solo são essenciais para que a tendência de redução da poluição do ar permaneça no longo prazo (CETESB, 2015).

Devido as mudanças climáticas relatadas acima, os países membros das Nações Unidas estabeleceram o regime de mudança do clima, que tem como principal fundamento o Protocolo de Quioto. O Governo Brasileiro criou em 1999 a Comissão Interministerial de Mudança Global do Clima e em 2007 o Comitê Interministerial sobre Mudança do Clima. Em 2008, este Comitê elaborou o Plano Nacional sobre Mudança do Clima, e em 2009 o Governo assumiu o compromisso nacional voluntário de implementar ações de mitigação, com vistas à redução das emissões nacionais de gases causadores do efeito estufa. A Lei nº 12.187, de 29 de dezembro de 2009, instituiu a Política Nacional sobre Mudança do Clima, e o Decreto nº 7.390/2010 regulamentou a elaboração dos Planos Setoriais de Mitigação e Adaptação à Mudança do Clima (MS, 2013).

Em 2012, o Plano Setorial da Saúde foi finalizado sob responsabilidade do Ministério da Saúde. O Plano focalizou as ações voltadas ao fortalecimento da capacidade de resposta dos serviços de saúde frente aos impactos da mudança do clima. O objetivo do Plano foi *“Estabelecer diretrizes, metas e estratégias nacionais para contribuir com medidas de mitigação e direcionar medidas de adaptação dos processos e serviços do Sistema Único de Saúde frente aos impactos da mudança do clima”*, estruturado em 4 eixos de intervenção: vigilância em saúde, atenção à saúde, promoção e educação em saúde e pesquisa em saúde. Como exemplos de metas estabelecidas estão: (1) reduzir a taxa de mortalidade prematura em menores de 70 anos por doenças crônicas não transmissíveis em 2% ao ano (redução de 8% até 2015); (2) estabelecer o Painel de Monitoramento e Vigilância em Saúde de Populações Expostas à Poluição Atmosférica até 2015; (3) caracterizar as áreas de risco para a saúde humana considerando os aspectos climáticos, geológicos, geotécnicos, pedológicos, ambientais, socioeconômicos e de saúde até 2015; dentre outras (MS, 2013).

O *Intergovernmental Panel on Climate Change* (em português, Painel Intergovernamental sobre Mudanças Climáticas) lançou seu mais recente relatório, em 2014: *“Climate Change 2014: Mitigation of Climate Change”*. O relatório analisou os resultados da

investigação científica sobre mitigação, com especial atenção sobre como o conhecimento evoluiu desde o último relatório de avaliação publicado em 2007. Ao fim, o foco foi dirigido sobre as implicações de suas conclusões para a política, sem ser prescritivo sobre as políticas específicas que os governos devem adotar. Segundo o grupo de trabalho que elaborou o relatório, se as alterações climáticas evoluírem conforme projetado em todos os cenários, estaremos susceptíveis ao aumento de diversos problemas relacionados à saúde, como: aumento do risco de doenças e mortes devido as ondas de calor e incêndios mais intensos; aumento do risco de subnutrição resultante da diminuição da produção de alimentos em regiões pobres; redução da capacidade de trabalho e produtividade em populações vulneráveis; e aumento do risco de doenças transmitidas por alimentos e/ou pela água e doenças transmitidas por vetores. As situações descritas poderiam ser evitadas, dentre outros esforços, pela redução das emissões locais de poluentes atmosféricos provenientes dos sistemas de energia; pela projeção de sistemas de transportes que promovam viagens ativas e reduzam o uso de veículos motorizados, o que leva à redução das emissões de gases do efeito estufa, melhora da qualidade do ar e promoção da prática de atividade física; e pela garantia de acesso universal aos serviços de saúde (IPCC, 2014; WOODWARD *et al.*, 2014).

1.2 Poluição do ar

Os poluentes atmosféricos podem ser classificados como primários ou secundários. Os poluentes primários são emitidos para a atmosfera e incluem o CO, SO₂, compostos orgânicos voláteis, PM primário carbônico e não carbônico e parte das emissões de NO₂. Poluentes atmosféricos secundários surgem a partir de reações químicas dos poluentes primários na atmosfera, envolvendo frequentemente componentes naturais do meio ambiente, tais como o oxigênio e água. Poluentes secundários proeminentes no ar incluem o O₃, óxidos de nitrogênio e PM secundário (WHO, 2006).

O PM₁₀ é composto de partículas de material sólido ou líquido que ficam suspensas no ar, na forma de poeira, aerossol, fumaça ou fuligem. A principal fonte de emissão é o processo de combustão na indústria e em veículos automotores. O NO₂ é um gás marrom avermelhado com odor forte e altamente irritante. Sua principal fonte de emissão inclui a combustão de veículos automotores, mas também a combustão em usinas térmicas e incinerações, sendo o carvão o mais importante combustível neste processo. O NO₂ também

pode ser formado na atmosfera pela combinação de nitrogênio e oxigênio em altas temperaturas. Estima-se que somente 5% de todo o NO₂ emitido é composto por emissão primária. O CO é um gás incolor, inodoro e insípido proveniente da combustão incompleta em veículos automotores; enquanto que a combustão completa formaria dióxido de carbono ao final do processo. Já o O₃ é um gás incolor, principal componente da névoa fotoquímica e produzido na atmosfera através da reação entre a radiação solar e óxidos de nitrogênio e compostos orgânicos voláteis. Na presença de altas concentrações de NO₂ e luz solar, grande quantidade de O₃ pode se formar relativamente rápido, elevando o nível de poluição do ar consideravelmente (CETESB, 2015; WHO, 2006).

Segundo a CETESB, a poluição do ar da RMSP é decorrente principalmente da emissão atmosférica proveniente da frota veicular e das indústrias. Do total das emissões, os veículos são responsáveis por 97% das emissões de CO, 78% das emissões de óxidos de nitrogênio e 40% das emissões de PM (CETESB, 2015).

De acordo com a US-EPA pode-se considerar sugestiva ou provável a relação causal entre a exposição de curto prazo ao PM₁₀, CO e O₃ e efeitos cardiovasculares e respiratórios assim como com a mortalidade geral. As evidências mais fortes estão relacionadas com a exposição ao O₃ e efeitos respiratórios, que pode ser considerada causal. As evidências mais fracas giram em torno dos efeitos à exposição ao NO₂ e a mortalidade geral, que podem ser consideradas sugestivas mas ainda insuficientes para inferir causalidade (U.S.EPA, 2008, 2009, 2010, 2013).

Os efeitos dos poluentes atmosféricos na saúde respiratória surgem devido a ação direta do poluente no epitélio respiratório reduzindo assim a função pulmonar do indivíduo. Inúmeros mecanismos estão relacionados com este dano ao epitélio respiratório: (1) formação de radicais livres gerando inflamação e dano tecidual (O₃); (2) recrutamento de macrófagos e linfócitos T com aumento de células B e *natural killer* no fluido brônquio-alveolar (NO₂); (3) estresse oxidativo induzindo dano ao endotélio (CO) e ao ácido desoxirribonucleico (PM); (4) ou ainda efeito irritativo imediato na mucosa respiratória (SO₂) (BLOMBERG *et al.*, 1997; KELLY, 2003; KO; HUI, 2009; RISOM; MOLLER; LOFT, 2005; THOM; XU; ISCHIROPOULOS, 1997; VENKATARAMAN; KAO, 1999).

De acordo com Kelly FJ (2003) o estresse oxidativo ocorre quando há um excesso de radicais livres em comparação aos compostos antioxidantes; os radicais livres são capazes de atacar e oxidar os componentes celulares, como lipídios, proteínas e ácidos nucleicos, gerando injúria tecidual e aumento de células inflamatórias no local. Muitos dos poluentes atmosféricos compõem este ambiente de radicais livres (NO₂, por exemplo) ou conduzem

reações que geram os radicais livres (como O₃ e PM). Os poluentes gasosos (NO₂ e O₃), os metais de transição e certos compostos orgânicos presentes no PM interagem diretamente com os substratos do fluido de revestimento pulmonar, gerando desbalanceamento na concentração de antioxidantes e radicais livres neste compartimento.

Segundo Guarnieri e Balmes (GUARNIERI; BALMES, 2014) os poluentes atmosféricos ainda são capazes de remodelar as vias aéreas e causar sensibilização a compostos alergênicos; o PM contém substâncias imunogênicas, como esporos fúngicos e pólen, que independentemente podem exacerbar os sintomas de doenças respiratórias.

A maioria das evidências acerca dos efeitos deletérios à saúde cardiovascular provocados por poluentes atmosféricos estão relacionadas com o PM, que, após a inalação, pode se depositar em locais extra torácicos e na região traqueo-brônquica (PM₁₀), nos pulmões (PM_{2.5}) e até nos alvéolos (*ultra fine particles*, UFP, em português, partículas ultra finas) (EMMERECHTS; HOYLAERTS, 2012). As partículas inaladas podem afetar o sistema cardiovascular por 3 mecanismos: (1) interferência no sistema nervoso autônomo; (2) passagem direta das UFP para circulação sistêmica; (3) e inflamação pulmonar gerando estresse oxidativo (BROOK *et al.*, 2010; EMMERECHTS; HOYLAERTS, 2012).

O PM pode influenciar a transformação da lipoproteína de baixa densidade na sua versão oxidada, fato relacionado com a formação da placa aterosclerótica, além de aumentar a concentração de mediadores inflamatórios nos pulmões acarretando a diminuição das propriedades anti-inflamatórias da lipoproteína de alta densidade (ARAÚJO; NEL, 2009; EMMERECHTS; HOYLAERTS, 2012; JACOBS *et al.*, 2011).

A exposição ao PM também gera agregação plaquetária e possível ruptura da placa aterosclerótica culminando com a trombose arterial, situação relacionada com os desfechos de infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral (EMMERECHTS; HOYLAERTS, 2012; JACOBS *et al.*, 2010; RUCKERL *et al.*, 2007). Contudo, os mecanismos relacionados à trombose venosa são controversos e os estudos inconclusivos. Porém aposta-se na relação do PM com o fibrinogênio, com a protrombina e com o prejuízo causado à reparação endotelial (BACCARELLI *et al.*, 2007; BIND *et al.*, 2012; BONZINI *et al.*, 2010; EMMERECHTS; HOYLAERTS, 2012; RUCKERL *et al.*, 2007).

Em adição aos mecanismos citados acima, pesquisas recentes empenham-se em elucidar a presença de polimorfismos genéticos relacionados aos efeitos da poluição do ar. Muitos estudos estão atentos aos polimorfismos em genes relacionados ao estresse oxidativo, à resposta imune inata e aos mecanismos inflamatórios (ADAM *et al.*, 2014; SAVA;

CARLSTEN, 2012; VAWDA *et al.*, 2014; ZANOBETTI, ANTONELLA; BACCARELLI; SCHWARTZ, 2011).

1.3 Estudos de séries temporais

1.3.1 Características principais

Os estudos de séries temporais têm sido utilizados no decorrer das últimas décadas para investigar a associação entre a exposição de curto prazo aos fatores ambientais, como a poluição do ar, e a saúde humana. Os desfechos mais comumente relacionados são os números diários, ou agregados em outra unidade temporal, de mortes, hospitalizações ou atendimentos de emergência, por todas as causas ou causas específicas. A utilização de contagens para mensurar as variáveis de desfecho, permite a utilização de modelos de Poisson. A abordagem de séries temporais é interessante pois o ajuste para os fatores de confusão é necessário somente se estes fatores estão relacionados ao tempo, ou seja, somente se eles modificam-se dia a dia. Portanto, o ajuste deve ser realizado para a tendência temporal, sazonalidade e para os dias específicos do calendário, como finais de semana e feriados, que podem estar relacionados com a exposição ou o desfecho estudados (HARVEY, 1993; SCHWARTZ *et al.*, 1996; WHO, 2006).

O ajuste para a tendência temporal e sazonalidade pode ser realizado com a inclusão de médias móveis simples ou ponderadas ou funções suaves. As médias móveis podem ser calculadas antes das análises ou incluídas nas próprias análises; escolhe-se uma janela temporal e calcula-se o número esperado para determinada variável em determinado momento baseado no padrão encontrado nos dias anteriores e posteriores, de acordo com o tamanho da janela escolhida. A média móvel pode ser ponderada caso pesos sejam atribuídos para os dias mais próximos ao dia que a estimativa está sendo realizada (HARVEY, 1993; SCHWARTZ *et al.*, 1996).

A utilização de modelos aditivos generalizados permite a inclusão e ajuste de funções suaves na própria regressão, utilizando médias móveis ou outras funções suaves. As curvas suaves, como por exemplo as *splines*, são uma abordagem não paramétrica para o ajuste da tendência temporal e da sazonalidade e os termos sinusoidais ou trigonométricos, abordagens

paramétricas. O ajuste para a tendência temporal e sazonalidade ainda pode ser realizado incluindo variáveis categóricas binárias (em inglês, *dummy*) para as estações do ano, anos ou meses do estudo, por exemplo. Porém, a utilização deste tipo de ajuste pode sub ou superespecificar o modelo, quando utilizado para este fim. O ajuste para as especificações do calendário, como feriados, pode ser realizado utilizando as variáveis *dummy* citadas anteriormente (HARVEY, 1993; SCHWARTZ *et al.*, 1996).

De acordo com Schwartz et al. (1996), a utilização de séries temporais para avaliar os efeitos da poluição do ar na saúde deve incluir outras variáveis relacionadas ao clima, como temperatura e umidade. Estas variáveis podem ser incluídas nas análises utilizando o valor máximo, o mínimo ou a média, podem ser incluídas como variáveis categóricas caso uma análise fatorial seja realizada, permitindo então a estimativa de padrões de clima, ou ainda modeladas como curvas suaves.

Por fim, considerando que o desfecho pode ocorrer no mesmo dia da exposição ou em dias posteriores a ela, variáveis de exposição defasadas no tempo devem ser incluídas no modelo. O risco de morte é maior no dia da exposição ou no dia seguinte, e o mesmo decai com o tempo. Assim, as mortes que ocorreram em um determinado dia podem estar relacionadas com a exposição aos poluentes atmosféricos neste mesmo dia (*lag 0*), no dia anterior (*lag 1*) e em outros dias anteriores ao desfecho (HARVEY, 1993; SCHWARTZ *et al.*, 1996).

1.3.2 Efeitos na saúde

Os artigos científicos descritos a seguir utilizaram a metodologia de séries temporais, com o seu aprimoramento ao longo dos anos, para descrever os efeitos de curto prazo da poluição do ar nas mortes diárias em idosos. Os mesmos foram obtidos na base de dados MEDLINE utilizando a seguinte estratégia de busca: ("Air Pollution" [Mesh] OR "Air Pollutants" [Mesh]) AND "Mortality" [Mesh] AND "Aged" [Mesh]. A inclusão do termo Mesh "Brazil" foi realizada para buscar estudos conduzidos com dados brasileiros e a restrição para artigos de revisão e meta-análise foi realizada, quando necessária. As referências utilizadas nos estudos avaliados também foram consultadas, quando conveniente.

Os primeiros estudos relacionando poluição do ar e desfechos em saúde datam da década de 60 com foco primeiramente na mortalidade. McCarrol e Bradley (1966) avaliaram

o excesso de mortalidade em 5 episódios de aumento dos níveis de SO₂ e hidrocarbonetos na cidade de Nova York, EUA, em novembro de 1962, dezembro, fevereiro e abril de 1963 e fevereiro de 1964. Os autores notaram que os picos de mortalidade ocorriam em dias onde os níveis de poluição do ar eram elevados e, simultaneamente, estavam relacionados com períodos de baixa velocidade do vento e inversão da temperatura, situações que permitem que a poluição do ar possa atingir altos níveis. O aumento imediato da mortalidade ocorrendo no mesmo dia do pico da poluição atmosférica e a influência frequente no aumento das taxas de mortalidade dos indivíduos entre 45 a 64 anos e 65 anos ou mais também foram observados. Um ano mais tarde McCarrol (1967) descreveu a relação dos níveis de poluição do ar com a morbidade, porém em um estudo de seguimento de 3 anos, onde evidenciou uma correlação positiva entre o aumento dos níveis de poluição do ar com tosse e irritação ocular.

Derriennic et al. (1989) avaliaram os efeitos de curto prazo da exposição ao SO₂ e mortalidade em idosos em 2 cidades francesas entre 1974 e 1978. Os autores encontraram associação significativa entre os níveis de SO₂ e mortes por doenças respiratórias em homens e mulheres idosos nas 2 cidades, porém não encontraram associação entre poluição por SO₂ e mortes por DCV e poluição por partículas totais em suspensão (PTS) e mortes por doenças respiratórias e DCV. Os autores sugeriram uma atenção especial aos procedimentos estatísticos utilizados na modelagem das séries temporais.

Em 1994, Schwartz (1994a) realizou uma meta-análise a partir de 13 estudos publicados entre 1976 e 1993 objetivando estimar o tamanho dos efeitos da poluição do ar na mortalidade diária e verificar as potenciais variáveis confundidoras das análises. O risco relativo (RR) para mortes por todas as causas foi de 1,06 (IC: 1,05; 1,07) para cada aumento de 100 µg/m³ na concentração de PTS. Os resultados sugeriram que o controle da análise para sazonalidade e clima foi adequado para remover os padrões sazonais de longo prazo e para que as variáveis climáticas (temperatura e umidade do ar) não mascarassem a associação com os níveis de PTS.

No mesmo ano, Schwartz (SCHWARTZ, 1994b) utilizou a regressão de Poisson na avaliação da associação entre a mortalidade diária por causas não acidentais, DCV e pneumonia em idosos e concentração de PTS na cidade de Cincinnati, EUA, entre 1977 e 1982. A análise foi ajustada para sazonalidade e tendência temporal e a temperatura e a umidade do ar foram incluídas como variáveis confundidoras. O RR foi de 1,06 (IC: 1,03; 1,10) para cada aumento de 100 µg/m³ na concentração de PTS, sendo maior para idosos (1,09), mortes por DCV (1,08) e mortes por pneumonia (1,18).

Ainda em 1994, o mesmo autor (SCHWARTZ, 1994c) salientou a importância para as ações em saúde pública de se comprovar uma relação causal entre os níveis de poluição do ar e a mortalidade diária. Analisando dados de poluição do ar da Filadélfia entre 1973 e 1980, o autor encontrou RR de 1,08 (p-valor < 0,0001) comparando os dias de mais alta concentração de PTS ($141 \mu\text{g}/\text{m}^3$) com os dias de menor concentração ($47 \mu\text{g}/\text{m}^3$), e o aumento do RR para mortes por doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) (RR:1,25; p-valor: 0,11), pneumonia (RR: 1,13; p-valor: 0,18) e DCV (RR: 1,09; p-valor < 0,0001). Os achados adicionaram evidências de que a associação entre poluição do ar e mortalidade é uma associação causal.

Ao longo da década de 90 diversos estudos ao redor do mundo (ANDERSON, H. R. *et al.*, 1995; HOEK *et al.*, 1997; HONG *et al.*, 1999; LOOMIS *et al.*, 1996; PONKA; SAVELA; VIRTANEN, 1998; SALDIVA *et al.*, 1995; SANHUEZA; VARGAS; JIMENEZ, 1999; SARTOR *et al.*, 1995; SIMPSON *et al.*, 1997; SUNYER *et al.*, 1996; WIETLISBACH; POPE; ACKERMANN-LIEBRICH, 1996) foram realizados aplicando a bases metodológicas descritas acima para avaliar a associação entre mortalidade e níveis de poluição do ar, com foco nos desfechos por doenças respiratórias. A partir do ano 2000 as análises começaram a focar também as mortes por DCV (CENDON *et al.*, 2006; FRANKLIN; ZEKA; SCHWARTZ, 2007; GOLDBERG, MARK S. *et al.*, 2013; GOLDBERG, M. S. *et al.*, 2001; HOEK *et al.*, 2001; QIAN *et al.*, 2007; VIDALE *et al.*, 2010; ZEKA; ZANOBETTI; SCHWARTZ, 2006).

Algumas meta-análises foram publicadas na última década com o intuito de compilar estudos de séries temporais de diversos países e estimar um efeito único relacionado a determinado poluente e mortes diárias. Anderson *et al.* (2007), por exemplo, publicaram os resultados de 176 meta-análises baseados em 2657 estimativas individuais, sendo 1963 para mortalidade. O aumento percentual no número de mortes por todas as causas, mortes por DCV e respiratórias, foi, respectivamente, de: 0,47%, 0,50% e 1,33% para PM10; 0,86%, 0,34% e 0,45% para NO₂; 1,56%, 1,11% e 2,65% para CO; e 0,43%, 0,38 e 0,41% para O₃, considerando mortes em idosos (quando disponível) ou todas as idades.

Ao longo dos últimos anos os estudos avaliando a associação da exposição a partículas mais finas de PM e desfechos em saúde vem aumentando. Uma meta-análise avaliou o efeito das concentrações de PM2.5 e de seus constituintes na mortalidade por todas as causas em 11 estudos publicados até 2010. Encontrou-se um aumento de 1,2% no número de mortes para cada aumento de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de PM2.5 e um aumento de 0,4%, 1,4%, 2,8% e 2,7% no número de mortes para cada aumento de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ na concentração de carbono elementar, carbono orgânico particulado, sulfato e nitrato presentes na composição do PM2.5. (LEVY *et al.*,

2012). Mais recentemente, Atkinson et al. (ATKINSON *et al.*, 2014) realizaram uma revisão sistemática e meta-análise de 110 estudos publicados até 2011 avaliando as evidências de associação entre as concentrações de PM_{2.5} e as mortes diárias. Os autores encontraram associações positivas entre a mortalidade por todas as causas, por doenças do aparelho circulatório e respiratório, e ainda, diferenças substanciais nos efeitos em diferentes regiões do mundo.

No Brasil, o início das investigações sobre os efeitos da poluição do ar na saúde humana data da década de 90 e a maioria utilizou dados do Estado de São Paulo devido a ampla distribuição das estações de monitoramento neste Estado.

Saldiva et al. (SALDIVA *et al.*, 1995) avaliaram a associação entre poluição do ar por PM₁₀, SO₂, CO e óxidos de nitrogênio e a mortalidade diária de idosos na área metropolitana de São Paulo, entre maio de 1990 e abril de 1991. Um aumento de 100 µg/m³ na concentração de PM₁₀ representou um aumento de 13% na mortalidade diária.

Mais tarde, Gouveia e Fletcher (GOUVEIA; FLETCHER, 2000) avaliaram a associação entre as mortes por doenças respiratórias e DCV e as concentrações diárias de SO₂, PM₁₀, CO, O₃ e NO₂ na cidade de São Paulo. As análises foram estratificadas por idade e nível socioeconômico. O risco de morte aumentou com o aumento da idade e se apresentou maior em áreas com alto nível socioeconômico.

Resultados do *Estudio de Salud y Contaminación del Aire en Latinoamérica* (ESCALA, em português, Estudo de Saúde e Poluição do Ar na América Latina) (ROMIEU *et al.*, 2012) apresentaram efeitos significativos entre a exposição por PM₁₀ e mortalidade para a cidade de São Paulo. Utilizando 1 dia de defasagem para a exposição, o número de mortes na população total, por todas as causas e por doenças cardiopulmonares, aumentou, respectivamente, 0,49% (IC: 0,30; 0,70) e 0,50% (IC: 0,20; 0,80) para cada aumento de 10 µg/m³ na concentração de PM₁₀.

1.3.3 População frágil e efeito de colheita

Os estudos de séries temporais descritos na última seção consideram que toda a população exposta está sob o mesmo risco de morte ou adoecimento em determinado momento. Entretanto, vem sendo discutida a hipótese que somente um subgrupo populacional

extremamente frágil está sob risco devido a exposição de curto prazo à poluição do ar (SCHWARTZ, 2001; ZEGER; DOMINICI; SAMET, 1999).

A fragilidade nos idosos tem sido reconhecida como uma síndrome geriátrica, diferente de comorbidade¹ (fator de risco para fragilidade) ou incapacidade² (desfecho da fragilidade), que resulta de um multisistema que reduz a capacidade dos indivíduos (estado de alta vulnerabilidade) e confere aumento de risco para uma lista de desfechos em saúde, como quedas, hospitalizações e mortes (FRIED, LINDA P. *et al.*, 2004; FRIED, L. P. *et al.*, 2001; GILL *et al.*, 2006). Os indivíduos frágeis susceptíveis à exposição de curto prazo à poluição do ar podem ser considerados aqueles que já apresentam algum tipo de doença ou agravo nos aparelhos respiratório e/ou circulatório e que terão a situação agravada no caso de elevação dos níveis dos poluentes atmosféricos (WHO, 2009).

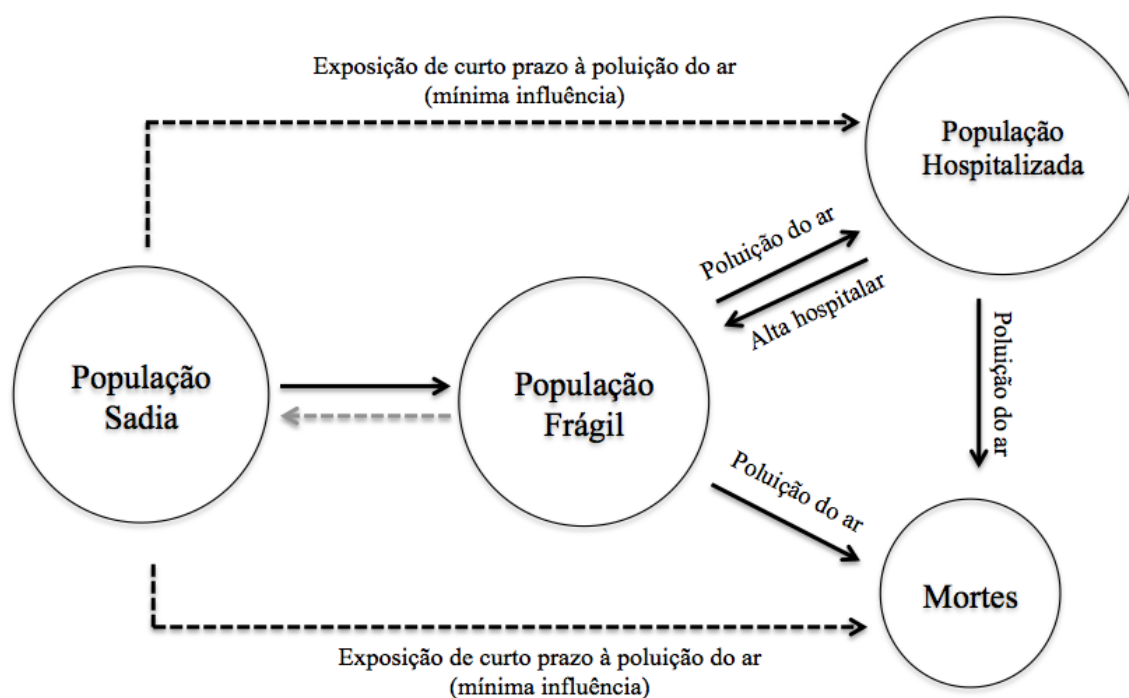
Portanto, primeiramente, os indivíduos se movem de um subgrupo populacional saudável para um subgrupo populacional frágil (processo de adoecimento), e posteriormente, os indivíduos frágeis sofrem hospitalizações, seguidas ou não de morte, ou morrem devido a inúmeros fatores de risco, como a poluição do ar. Então, entende-se que somente as vias “população frágil – hospitalização”, “população frágil – morte” ou “população hospitalizada – morte” estariam sendo influenciadas pela exposição de curto prazo à poluição do ar (Figura 1). Uma vez que os indivíduos se movem do “estado saudável” para o “estado frágil”, a probabilidade de retorno ao estado anterior é mínima (GILL *et al.*, 2006; SCHWARTZ, 2001; ZEGER; DOMINICI; SAMET, 1999).

A hipótese de que somente o subgrupo populacional frágil está susceptível à exposição de curto prazo aos poluentes atmosféricos pode ser verificada em uma análise gráfica dos efeitos da poluição do ar na mortalidade ao longo de um intervalo de tempo curto. O aumento nos níveis de poluição do ar esgota o subgrupo populacional frágil, devido ao aumento no número de mortes acima do esperado, seguido por um período de baixa taxa de mortalidade o que provoca uma associação negativa com os níveis de poluição do ar. Esta associação negativa permaneceria até que o subgrupo populacional frágil seja restabelecido e novas mortes começassem a acontecer. Caso os efeitos cumulativos fossem analisados a expectativa seria de um declínio dos mesmos até zero (Figura 2) (MURRAY, CHRISTIAN J.; LIPFERT, 2010; SCHWARTZ, 2001; SPIX *et al.*, 1993; ZANOBETTI, A. *et al.*, 2000).

¹ Comorbidade é definida como a presença simultânea de duas ou mais doenças clinicamente diagnosticadas em um mesmo indivíduo (FRIED, LINDA P. *et al.*, 2004).

² Incapacidade é definida como a presença de dificuldade ou dependência do indivíduo conduzir de forma independente suas atividades essenciais para a vida, incluindo as funções essenciais, as tarefas necessárias para o auto-cuidado e as atividades desejadas importantes para a qualidade de vida (FRIED, LINDA P. *et al.*, 2004).

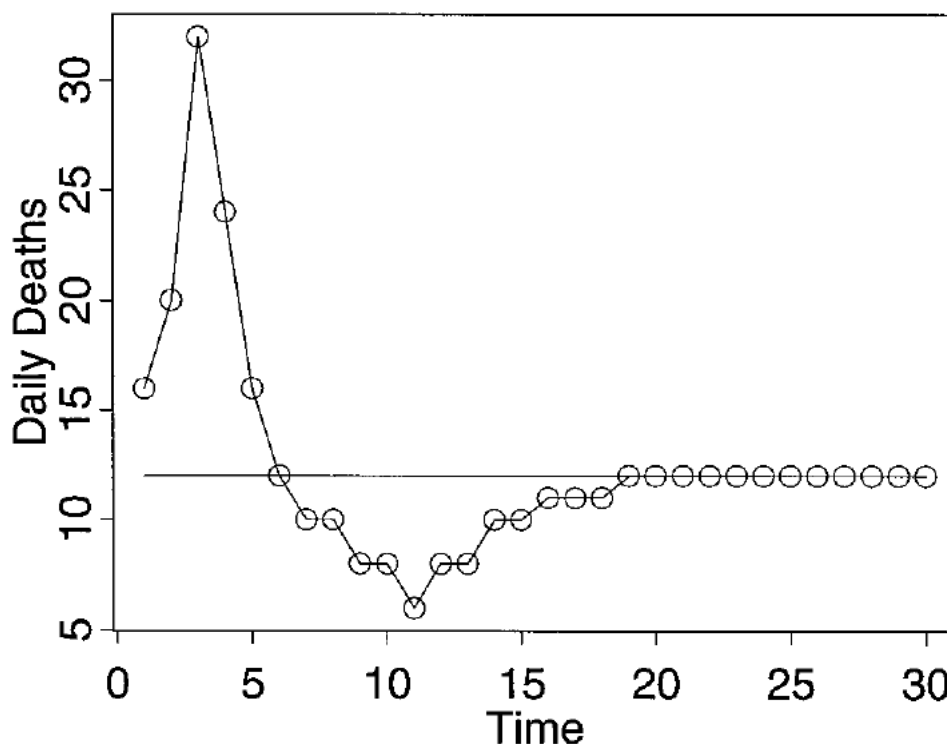
Figura 1. Mecanismo de fragilidade relacionado à poluição do ar. Adaptado de Zeger et al. (1999) e Schwartz J. (2001).



A situação descrita acima é conhecida como efeito de colheita e vem sendo elucidada ao longo da última década por vários autores e com a utilização de diversos métodos. A metodologia empregada é variada e os modelos podem: (1) decompor os efeitos da poluição do ar em escalas de curto, médio e longo prazo (SCHWARTZ, 2000a, 2001; ZEGER; DOMINICI; SAMET, 1999); (2) estimar o tamanho da população frágil e sua expectativa de vida remanescente (MURRAY, CHRISTIAN J.; LIPFERT, 2010, 2012, 2013; MURRAY, C. J.; NELSON, 2000); ou (3) verificar a propagação dos efeitos aprimorando as estruturas para longas defasagens, isto é, a utilização dos DLMs (GOODMAN; DOCKERY; CLANCY, 2004; ZANOBETTI, A. *et al.*, 2000; ZANOBETTI, ANTONELLA *et al.*, 2002, 2003).

Zeger et al. (1999) reportaram que o efeito de colheita é inconsistente com a associação entre PTS e mortes na Filadélfia entre 1974 e 1988. Schwartz J. (2000a) também não encontrou efeito de colheita até 60 dias de defasagem para mortes não acidentais e cardiovasculares relacionadas com a exposição ao PM_{2.5} em Boston entre 1979 e 1986. Porém, alguma indicação de efeito de colheita foi encontrado para mortes por pneumonia (até 15 dias) e por DPOC (até 60 dias).

Figura 2. Ilustração hipotética para o efeito de colheita. Eixo x: tempo em dias, eixo y: número de mortes diárias.



Fonte: Schwartz J. (2001); “*Figure 2: Hypothesized example of how an air pollution episode would affect mortality if harvesting were occurring. Deaths initially increase from the baseline level during the episode, but there is a rebound below the baseline level owing to the depletion of the pool of susceptible persons*”.

Murray e Lipfert (2010) avaliaram as mortes diárias de idosos na Filadélfia entre 1974 a 1988 utilizando modelos espaço-estado. Eles encontraram uma subpopulação frágil de, aproximadamente, 500 indivíduos (0,21% da população idosa) e uma expectativa de vida remanescente para este grupo que variou entre 8 e 31 dias. Os mesmos autores (MURRAY, CHRISTIAN J.; LIPFERT, 2013) avaliaram mortes diárias de idosos em Chicago entre 1987 e 2000 e encontraram um subpopulação frágil de, aproximadamente, 900 indivíduos com uma média de expectativa de vida remanescente de 11 dias.

Não há estudos publicados até então que avaliaram o efeito de colheita a partir de dados do Brasil ou de outros países da América Latina. Os estudos que utilizaram os DLMs serão apresentados na próxima seção.

1.3.4 Modelos de defasagem distribuída

Considerando que as mortes podem estar relacionadas às exposições defasadas, inúmeras variáveis representando os poluentes atmosféricos podem ser incluídas no modelo de acordo com a janela temporal escolhida para a análise. Se a janela temporal escolhida for de 10 dias, por exemplo, 10 variáveis defasadas diferentes serão incluídas no modelo para cada poluente atmosférico analisado. Contudo, as mensurações diárias dos poluentes atmosféricos apresentam forte correlação temporal, portanto, a inclusão de diversas variáveis defasadas no mesmo modelo tende a enviesar as estimativas do efeito. O efeito no número de mortes em um determinado dia estará, então, mascarado pelo efeito remanescente provocado pela exposição nos dias anteriores. O modelo final terá um alto grau de colinearidade que resultará em estimativas instáveis e comprometerá, ainda, a forma da curva de distribuição destes efeitos ao longo do tempo (SCHWARTZ, 2000b; ZANOBETTI, A. *et al.*, 2000).

Os DLMs objetivam amenizar esta fonte de viés a partir do momento que uma estrutura é compelida aos efeitos, e os modelos são conhecidos como modelos restritos (em inglês, *constrained models*). Uma estrutura bidimensional é construída representando a relação entre a exposição ao longo dos dias defasados (ao longo dos *lags*). A abordagem mais amplamente utilizada para restringir a forma de variação dos efeitos com longas estruturas de defasagem é ajustar uma função polinomial. O polinômio, devido a sua flexibilidade, reduz substancialmente o ruído provocado pelos modelos não restritos (em inglês, *unconstrained models*) na estimação dos efeitos (GASPARRINI, ANTONIO, 2011; SCHWARTZ, 2000b).

A principal vantagem dos DLMs restritos é a representação detalhada da relação entre a exposição e o desfecho ao longo do período de tempo analisado, fornecendo estimativas para cada dia de exposição defasada e ainda o efeito cumulativo de todo o período. A análise gráfica da forma da curva do efeito cumulativo, com a redução do ruído, ainda possibilita a avaliação da ocorrência do efeito de colheita em uma janela temporal que pode variar até alguns meses (GASPARRINI, A.; ARMSTRONG; KENWARD, 2010; GASPARRINI, ANTONIO, 2011).

Um dos primeiros estudos que utilizou o DLM avaliou a associação entre mortalidade e a concentração de PTS em Milão entre 1980 e 1989 (ZANOBETTI, A. *et al.*, 2000). Os autores encontraram um grande aumento na mortalidade por todas as causas até 45 dias de defasagem, sem evidência de efeito de colheita no período avaliado.

Zanobetti et al. (2002, 2003) avaliaram a presença do efeito de colheita na associação entre mortes e exposição ao PM10 em uma meta-análise de 10 cidades europeias. Os autores não encontraram o efeito de colheita até 40 dias de defasagem e o efeito cumulativo foi de 1,57% (IC: 0,26; 2,88), 1,72% (IC: 1,20; 2,25) e 2,62% (IC: 0,19; 5,11) para mortes não acidentais, cardiovasculares e respiratórias, respectivamente.

Goodman et al. (2004) também não encontraram o efeito de colheita até 40 dias de defasagem para mortes não acidentais, cardiovasculares e respiratórias relacionadas à exposição à fumaça preta em Dublin entre 1980 e 1996.

O ESCALA, estudo multicêntrico que avaliou dados de 9 cidades da América Latina (no Brasil, Chile e México), já citado anteriormente, utilizou o DLM com restrição polinomial para estimar os efeitos cumulativos da exposição a PM10 e O₃, entre os *lags* 0 e 3, e as mortes diárias. Segundo os resultados para a cidade de São Paulo, o número de mortes em idosos por DCV, doenças cerebrovasculares, doenças respiratórias e DPOC aumentou, respectivamente, 0,81% (IC 0,50; 1,12), 0,82% (IC 0,25; 1,40), 1,52% (IC 1,00; 2,03) e 1,81% (IC 0,97; 2,65) para cada aumento de 10 µg/m³ na concentração de PM10. A mesma análise foi conduzida para a exposição por O₃ que evidenciou aumento no número de mortes em idosos por DCV, doenças respiratórias e DPOC, respectivamente, de 0,30% (IC 0,08; 0,52), 0,43% (IC 0,05; 0,81) e 1,08% (IC 0,50; 1,66) para cada aumento de 10 µg/m³ na concentração do poluente. Os resultados da meta-análise para as 9 cidades evidenciou aumento no número de mortes para todas as idades de 0,77% (IC: 0,57; 0,97) e de 0,16% (IC: -0,02; 0,33) para cada aumento de 10 µg/m³ na concentração de PM10 e O₃, respectivamente (ROMIEU *et al.*, 2012).

Não há estudos publicados até então que utilizaram os DLMS com longas estruturas de defasagem para quantificar o efeito cumulativo da exposição à poluição do ar ou avaliar o efeito de colheita a partir de dados do Brasil ou de outros países da América Latina.

Atualmente o pacote *dlnm* (*Distributed Lag Non-linear Models*) (GASPARRINI, ANTONIO, 2011) desenvolvido para o programa R permite a construção e ajuste de DLMS. Diferentes tipos de argumentos podem ser utilizados para compor uma estrutura aos efeitos além dos polinômios. Estão disponíveis a utilização de curvas suaves não paramétricas (*natural cubic splines* e *B-splines*), variáveis *dummy*, funções tipo limiar e funções lineares. O pacote ainda permite o ajuste de relações não lineares entre a exposição e o desfecho, assim como a construção de longas estruturas de defasagem.

1.3.5 Modelos multipoluentes

Todos os estudos citados até então avaliaram o efeito da exposição aos poluentes atmosféricos em modelos unipoluentes, ou seja, somente um poluente foi incluído na análise por vez. Como as misturas poluentes são complexas, o efeito individual de um poluente atmosférico pode conter efeitos embutidos de outros poluentes se os mesmos forem altamente correlacionados entre si. Dessa forma há uma dificuldade de interpretar os coeficientes das regressões unipoluentes porque estes coeficientes podem representar efeitos incompletos de múltiplos poluentes presentes na mesma mistura (DOMINICI *et al.*, 2010).

Os modelos multipoluentes então, são utilizados com o intuito de ajustar o efeito de um determinado poluente considerando outros poluentes nas análises. Entretanto, estes modelos estão sujeitos a problemas de multicolinearidade justamente pela alta correlação entre os poluentes incluídos, dificultando ainda mais a interpretação dos coeficientes das regressões. A inclusão de muitos poluentes em um mesmo modelo pode resultar em coeficientes que não são afetados por outros, sugerindo efeitos independentes, ou em coeficientes que notadamente são afetados por outros da análise. Os efeitos resultantes dos modelos multipoluentes podem apresentar o mesmo sinal (negativo ou positivo) que os efeitos dos modelos unipoluentes mas menores em tamanho, ou ainda apresentar estimativas instáveis, com mudança de sinal ou efeitos inflados. As estimativas dos erros-padrão também podem sofrer alterações (THURSTON *et al.*, 2013).

Apesar das questões operacionais envolvidas nos modelos multipoluentes, eles são requeridos em alguns casos específicos, como na determinação de causalidade entre a exposição e o desfecho. O efeito direto e causal da exposição ao NO₂ na saúde humana é um dos exemplos da necessidade de se ajustar as análises por outros poluentes correlacionados ao NO₂ e que possuem basicamente a mesma fonte de emissão. Inúmeros estudos já avaliaram modelos multipoluentes com o NO₂ e muitos encontraram associações significativas com mortalidade geral e por DCV incluindo PM, O₃ ou CO no ajuste (U.S.EPA, 2008; WHO, 2013) (Anexo A).

Moolgavkar *et al.* (2013) relataram aumento no número de mortes por todas as causas relacionado com a concentração de NO₂ mesmo após ajuste por PM₁₀ (0,94%, CI: 0,60; 1,26) e por CO mais SO₂ (0,62%, CI: 0,40; 0,98), em até 108 áreas metropolitanas dos EUA entre 1987 e 2000. Em um estudo de série temporal conduzido em 8 cidades chinesas entre 1996 e 2008, e publicado recentemente (LI *et al.*, 2015), o aumento no número de mortes por doenças

coronarianas associadas ao NO₂ foi de 1,30% (IC: 0,45; 2,14) e permaneceu significativo após o ajuste por PM₁₀ (0,65%, CI: 0,16; 1,14) e SO₂ (1,12%, CI: 0,16, 2,01). Um outro estudo recente conduzido em Pequim (China) apresentou associação positiva entre NO₂ e mortes por DCV mesmo após ajuste por UFP (SU *et al.*, 2015).

Em estudos que apresentam resultados para mortalidade por doenças respiratórias, a maioria descreve que a associação com a concentração de NO₂ não permanece após o ajuste por PM₁₀, CO ou O₃ (U.S.EPA, 2008; WHO, 2013) (Anexo A). Yang *et al.* (2015) também apresentaram que não há efeito remanescente do NO₂ nas mortes por doenças respiratórias em Pequim após ajuste por PM₁₀ e CO em um modelo com 3 poluentes.

Contudo, considerando a provável multicolinearidade dos modelos multipoluentes, mesmo para grupos de poluentes que apresentam correlações baixas, e ainda a dificuldade de separar os efeitos individuais de cada poluente atmosférico presente nas misturas, alguns pesquisadores vêm desenvolvendo novos métodos para estimar o efeito combinado de vários poluentes atmosféricos no mesmo modelo, ou utilizando estratégias conhecidas há muito tempo mas que ainda não haviam sido utilizadas para estes fins. O corpo humano está exposto a múltiplos poluentes ao mesmo tempo e os desfechos na saúde também estão associados com a exposição a estas misturas. Então, pode-se considerar plausível que o efeito combinado destas misturas na saúde seja utilizado na formulação das diretrizes sobre qualidade do ar, assim como na caracterização da complexidade desta exposição e na identificação das fontes de emissão mais prejudiciais (DOMINICI *et al.*, 2010).

Como exemplo de análises para estimar o efeito combinado de vários poluentes, podemos citar: (1) *classification and regression trees* (em português, árvores de classificação e regressão), para a tomada de decisão na modelagem de multipoluentes e (2) a capacidade oxidante combinada, para poluentes que contenham oxigênio em sua composição (GASS *et al.*, 2014; WILLIAMS *et al.*, 2014).

O CRI tem sido usado com o mesmo propósito. Este índice considera que a combinação linear dos coeficientes pode ser estimada com confiança, de modo não enviesado, mesmo que as variáveis sejam correlacionadas entre si. Trata-se, basicamente do somatório dos coeficientes da regressão de acordo com o contraste escolhido para os poluentes atmosféricos (variação interquartílica, percentis, aumentos pré-determinados, etc.). Neste método, o CRI para diferentes modelos são comparados com o intuito de avaliar a mudança no efeito produzida pela adição de diferentes poluentes. Utilizando-se uma mistura com 3 poluentes, por exemplo, pode-se comparar o CRI deste modelo com o CRI resultante das inúmeras combinações de pares de poluentes e ainda com o efeito dos modelos unipoluentes.

Se o CRI do modelo multipolvente analisado for igual ao somatório dos efeitos de cada modelo unipolvente, pode-se afirmar que os poluentes não estão correlacionados entre si (JERRETT *et al.*, 2013; THURSTON *et al.*, 2013; WINQUIST *et al.*, 2014).

Jerrett *et al.* (2013) avaliaram o efeito de uma mistura de NO₂, PM_{2.5} e O₃ nas mortes por DCV e doenças isquêmicas em uma coorte na Califórnia (EUA). Em ambos os casos, o CRI do modelo contendo os 3 poluentes foi similar ao CRI do modelo contendo somente NO₂ e O₃ e maior que o CRI dos outros dois modelos contendo 2 poluentes, sugerindo que a mistura destes 2 poluentes foi suficiente para expressar o efeito de toda a mistura nas mortes analisadas. Resultados similares foram encontrados por Thurston *et al.* (2013) em uma coorte nos EUA; o efeito do NO₂ (*hazard ratio* (HR), em português, razão de riscos) nas mortes por DCV foi de 1,026 (IC: 1,002; 1,051) o que constituiu a maior parte do CRI proveniente do modelo com NO₂ e PM_{2.5} (HR: 1,029, IC: 1,003; 1,055). Os resultados foram semelhantes para mortalidade geral e para mortes por doenças isquêmicas; o NO₂ contribuiu em maior parte para o efeito da mistura contendo também PM_{2.5}.

Winquist *et al.* (2014) aplicaram o CRI para avaliar os atendimentos de emergência em crianças com asma em Atlanta entre 1998 e 2004. Os autores agruparam os poluentes nos modelos multipolventes de acordo com as fontes de emissão ou estado físico comuns. O CRI dos modelos multipolventes foram maiores, mas muito próximos, que o CRI dos modelos unipolventes. A maior parte do efeito combinado produzido pela mistura de O₃, NO₂ e SO₂ pôde ser atribuída ao NO₂. O mesmo padrão pôde ser visto para o CO na mistura de CO, NO₂ e carbono elementar e na mistura de O₃, CO, NO₂, SO₂ e PM_{2.5}.

1.4 Justificativa

São Paulo é a maior e mais desenvolvida cidade no Brasil assim como uma das que possuem os maiores níveis de poluição do ar. Em 2014, o Estado de São Paulo contou com 54 estações automáticas fixas de monitoramento da qualidade do ar, com 27 localizadas na RMSP e 11 na cidade de São Paulo. Estas estações foram responsáveis pelo monitoramento dos níveis de PM₁₀, PM_{2.5}, SO₂, CO, O₃, óxidos de nitrogênio e compostos de enxofre reduzido total. Além das estações automáticas, o Estado de São Paulo contou com 29 estações manuais de monitoramento, sendo 6 localizadas na cidade de São Paulo, responsáveis pelo monitoramento de PM₁₀, PM_{2.5}, PTS, SO₂ e fumaça. As estações ainda monitoraram

temperatura, umidade relativa do ar, velocidade e direção do vento, pressão atmosférica, radiação total e ultravioleta (CETESB, 2015). Estudos de séries temporais já reportaram associações entre mortalidade geral e por causas específicas e a exposição de curto prazo, em dias únicos ou cumulativos, aos poluentes atmosféricos na cidade de São Paulo (GOUVEIA; FLETCHER, 2000; ROMIEU *et al.*, 2012).

Entretanto, a modelagem de séries temporais utilizando os DLM ainda é pouco utilizada apesar dos avanços nos últimos anos. Dos poucos estudos até então divulgados, a análise do efeito de colheita e a estimativa do efeito cumulativo utilizando longas estruturas de defasagem foram empregados utilizando PM ou O₃ como os poluentes de interesse em cidades dos EUA ou da Europa (GOODMAN; DOCKERY; CLANCY, 2004; SCHWARTZ, 2000a; ZANOBETTI, A. *et al.*, 2000; ZANOBETTI, ANTONELLA *et al.*, 2002, 2003; ZANOBETTI, ANTONELLA; SCHWARTZ, 2008). A exploração dos efeitos das concentrações de NO₂ e CO com a utilização destes modelos ainda não foi realizada. Devido as diferenças populacionais, os achados sobre o efeito de colheita nos EUA ou Europa provavelmente não podem ser aplicados a países e cidades da América Latina, como São Paulo, por exemplo.

Adicionalmente ao efeito de colheita, a investigação sobre a sugestiva relação causal entre a exposição de curto prazo ao NO₂ e mortalidade ainda carece de evidências. Existem diversos estudos que analisaram o efeito do NO₂ na mortalidade utilizando modelos multipoluentes principalmente com a incorporação do PM ao modelo. Porém, poucos deles incluíram outros poluentes relacionados ao tráfego ou analisaram mais de 3 poluentes conjuntamente (U.S.EPA, 2008; WHO, 2013). Ainda, o mérito do CRI em quantificar efeitos conjuntos de 3 ou 4 poluentes nas mortes diárias já foi explorado em estudos de corte (JERRETT *et al.*, 2013; THURSTON *et al.*, 2013) mas ainda não em estudos de séries temporais de mortalidade.

Diante do exposto, considerando a ampla rede de monitoramento de poluição do ar na cidade de São Paulo, a necessidade de elucidar questões envolvendo o efeito de colheita e o efeito da exposição ao NO₂ ajustado por outros poluentes e ainda a falta de informações provenientes de estudos no Brasil, a presente tese avaliará as questões citadas utilizando-se de métodos atuais, e relativamente novos, desenvolvidos com o intuito de lidar com as limitações inerentes aos estudos de séries temporais. Os achados poderão ser incorporados às discussões sobre a influência da qualidade do ar na saúde da população brasileira, assim como no auxílio do planejamento das políticas em saúde pública e meio ambiente.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Avaliar a associação entre a exposição de curto prazo à poluição do ar e a mortalidade de idosos da cidade de São Paulo, entre os anos de 2000 a 2011.

2.2 Objetivos Específicos

Artigo Científico 1

- Estimar os efeitos não cumulativos dos níveis de PM₁₀, NO₂ e CO na mortalidade de idosos utilizando até 2 dias de defasagem à exposição;
- Estimar os efeitos cumulativos dos níveis de PM₁₀, NO₂ e CO na mortalidade de idosos utilizando até 10, 20, 30 e 40 dias de defasagem à exposição;
- Investigar a presença ou ausência do efeito de colheita na associação entre os níveis de PM₁₀, NO₂ e CO e mortalidade de idosos utilizando até 30 dias de defasagem à exposição.

Artigo Científico 2

- Estimar o efeito não cumulativo do nível de NO₂ na mortalidade de idosos, ajustado pelos níveis de PM₁₀, CO e O₃, utilizando até 1 dia de defasagem à exposição;
- Estimar o efeito cumulativo do nível de NO₂ na mortalidade de idosos, ajustado pelos níveis de PM₁₀, CO e O₃, utilizando até 10 dias de defasagem à exposição;
- Estimar o CRI a partir dos níveis de NO₂, PM₁₀, CO e O₃, associado à mortalidade de idosos, utilizando até 10 dias de defasagem à exposição.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Dados

O estudo apresenta uma abordagem ecológica de séries temporais diárias, no qual foram selecionadas as mortes, excetuando-se os eventos relacionados às causas externas, ocorridas entre 2000 e 2011 em idosos (≥ 60 anos) residentes na cidade de São Paulo.

O número diário de mortes foi obtido no Programa de Aprimoramento das Informações de Mortalidade da Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo, programa este que revisa os registros realizados no Sistema de Informação de Mortalidade do Sistema Único de Saúde. Os desfechos avaliados foram classificados segundo a Classificação Internacional de Doenças 10^a edição: todas as causas excetuando-se as externas (todos os grupos exceto S00 a T98 e V01 a Y98), doenças do aparelho circulatório (grupo I), doenças cerebrovasculares (I60 a I69), doenças do aparelho respiratório (grupo J), doenças crônicas das vias aéreas inferiores (J40 a J47) e neoplasias (grupos C e D até D48).

As concentrações horárias para PM₁₀, NO₂, CO e O₃ foram obtidas a partir das mensurações realizadas pela CETESB. A representatividade diária das mensurações somente foi considerada válida se, no mínimo, 16 medições horárias estavam disponíveis em cada estação de monitoramento para cada poluente. Somente estações com menos de 25% de dados diários faltantes para todo o período da série foram utilizadas (Tabela 1). As medições nos sites também teriam que estar altamente correlacionadas com aquelas em outros sites (Tabela 2). Foram utilizadas as estações Cerqueira César, Ibirapuera e Parque Dom Pedro II para PM₁₀ e CO, as estações Cerqueira César e Ibirapuera para NO₂, e as estações Ibirapuera, Mooca, Santana, Parque Dom Pedro II e Pinheiros para O₃. Diferentes medidas foram calculadas para cada poluente: média de 24 horas para PM₁₀ e NO₂ e o máximo da média móvel de 8 horas para CO e O₃.

Os dados faltantes para uma determinada estação foram imputados baseando-se em regressões lineares realizadas com dados do mesmo poluente mensurado em outras estações. Após este procedimento, caso restassem dados faltantes, uma *spline* cúbica com 4 graus de liberdade (*gl*) por ano foi empregada para completar o procedimento, utilizando o pacote *mtsdi* (*multivariate time series data imputation*, em português, imputação para dados de séries

temporais multivariadas) (JUNGER; PONCE DE LEON, 2012) elaborado para o programa R (R CORE TEAM, 2014).

Posteriormente à imputação, níveis para a cidade de São Paulo foram calculados para cada poluente a partir da média entre as estações de monitoramento selecionadas. As médias diárias para temperatura e umidade relativa do ar foram obtidas a partir das mensurações realizadas pelo Instituto Nacional de Meteorologia (estação São Paulo) e pelo Instituto de Controle do Espaço Aéreo do Ministério da Defesa (estações Aeroporto de Congonhas e Marte). A média entre as 3 estações de monitoramento, para ambas as variáveis, foi utilizada para a cidade de São Paulo.

Tabela 1. Percentual de dados faltantes de PM10, CO, NO₂ e O₃ dentre as estações de monitoramento, antes e depois dos métodos de imputação.

Sites	Percentual de dados faltantes		
	Dados originais	Após regressão linear	Após método <i>mtsdi</i>
PM10			
Cerqueira César	10,6	0,43	0
Ibirapuera	5,5	1,12	0
Parque Dom Pedro II	18,1	0,43	0
CO			
Cerqueira César	3,2	0,23	0
Ibirapuera	6,3	0,23	0
Parque Dom Pedro II	19,1	0,34	0
NO ₂			
Cerqueira César	23,8	1,60	0
Ibirapuera	16,2	5,23	0
O ₃			
Ibirapuera	6,6	0	0
Mooca	18,3	0,14	0
Santana	17,4	0,14	0
Parque Dom Pedro II	25,0	0,14	0
Pinheiros	14,7	0,14	0

Tabela 2. Correlações de Spearman para as concentrações¹ de PM10, CO, NO₂ e O₃ dentre as estações de monitoramento.

Sites	Cerqueira César	Ibirapuera	Parque Dom Pedro II	Mooca	Santana	Pinheiros
PM10						
Cerqueira César	1,00			-	-	-
Ibirapuera	0,90	1,00		-	-	-
Parque Dom Pedro II	0,90	0,90	1,00	-	-	-
CO						
Cerqueira César	1,00			-	-	-
Ibirapuera	0,82	1,00		-	-	-
Parque Dom Pedro II	0,84	0,80	1,00	-	-	-
NO ₂						
Cerqueira César	1,00			-	-	-
Ibirapuera	0,80	1,00		-	-	-
O ₃						
Ibirapuera	-	1,00				
Parque Dom Pedro II	-	0,66	1,00			
Mooca	-	0,76	0,66	1,00		
Santana	-	0,72	0,57	0,65	1,00	
Pinheiros	-	0,71	0,58	0,62	0,54	1,00

¹Média de 24 horas para PM10 e NO₂, máximo da média móvel de 8 horas para CO e O₃.

As séries temporais diárias, entre 2000 e 2011, das mortes, concentrações dos poluentes atmosféricos, temperatura média e umidade relativa média estão apresentadas nos apêndices A, B e C.

3.2 Modelagem

3.2.1 Modelos de regressão

O desfecho utilizado nas análises foram os números diários de mortes, por determinada causa. Como o desfecho trata-se de uma contagem, limitada a valores discretos positivos, o processo de Poisson, com função de ligação logarítmica, foi o mecanismo considerado na modelagem. Neste contexto, a relação entre a exposição aos poluentes atmosféricos e as mortes foi considerada linear (SCHWARTZ *et al.*, 1996).

Modelos aditivos generalizados foram ajustados para estimar os efeitos de dias únicos da exposição aos poluentes atmosféricos. O efeito da exposição foi considerado sem defasagem no tempo (*lag* 0), com defasagem de 1 dia (*lag* 1) e com defasagem de 2 dias (*lag* 2). Modelos aditivos generalizados com defasagem distribuída também foram ajustados para estimar o efeito cumulativo da exposição aos poluentes atmosféricos até 10, 20, 30 e 40 dias de defasagem (*lag* 10, *lag* 20, *lag* 30 e *lag* 40, respectivamente).

Os modelos aditivos generalizados permitem que as variáveis contínuas sejam modeladas como funções suaves, desta forma, as variáveis que apresentaram uma relação não linear com o desfecho foram especificadas através da utilização de curvas suaves não paramétricas. Já os DLMs permitiram a construção de longas matrizes para especificar a relação entre os poluentes atmosféricos e as exposições defasadas no tempo. Estes modelos utilizam funções suaves para especificar esta relação, evitando assim problemas de colinearidade devido a alta correlação existente entre as exposições em dias consecutivos. (BELL; SAMET; DOMINICI, 2004; ZANOBETTI, A. *et al.*, 2000).

As matrizes de defasagem foram, então, construídas incluindo a estrutura de um polinômio de segundo grau para especificar a relação entre os níveis dos poluentes e os dias de exposição. A estrutura polinomial foi escolhida no intuito de ajustar uma forma suave aos efeitos o que tem mostrado redução do ruído e do viés quando comparado ao modelo sem nenhuma estrutura de suavização (SCHWARTZ, 2000b; ZANOBETTI, ANTONELLA *et al.*, 2002).

Todas as regressões foram conduzidas utilizando os pacotes *mgcv* (*Mixed GAM Computation Vehicle with GCV/AIC/REML smoothness*, em português, mescla de veículos para computação de modelos aditivos generalizados com suavização GCV/AIC/REML) (WOOD, 2011) e *dlnm* (*Distributed Lag Non-linear Models*, em português, modelos não lineares de defasagem distribuída) (GASPARRINI, ANTONIO, 2011) elaborados para o programa R (R CORE TEAM, 2014).

Todas as análises foram realizadas utilizando o programa R, versão 3.1.2 (R CORE TEAM, 2014).

3.2.2 Variáveis de ajuste do modelo

Todos os modelos foram ajustados para tendência temporal e sazonalidade utilizando uma *spline*, penalizada ou não, incluída na regressão com 4 a 6 *gl* por ano, dependendo do desfecho analisado. A escolha do número de *gl* foi baseada no critério de informação de Akaike (AIC), gráficos de dispersão dos resíduos de *deviance* e periodograma.

As variáveis temperatura e umidade relativa do ar ainda foram incluídas em todos os modelos como parte do ajuste. Foi utilizada a média da temperatura média com 3 ou 5 dias de defasagem e com 2 ou 3 *gl* por ano, e a média da umidade relativa do ar média com 3 dias de defasagem e 2 ou 3 *gl* por ano, dependendo do desfecho analisado. A escolha do número de dias de defasagem e do número de *gl* foi baseada no AIC.

A tabela 3 sumariza os parâmetros utilizados nas variáveis de ajuste citadas acima para todos os desfechos analisados. Por fim, variáveis categóricas indicativas dos dias da semana e dos feriados também foram incluídas no ajuste.

Tabela 3. Detalhes do ajuste de tendência, sazonalidade, temperatura e umidade do ar nos modelos.

Mortes	Ajustes e variáveis utilizadas				
	Tendência temporal e sazonalidade - Spline	Temperatura - Temperatura média	Umidade do ar - Umidade relativa média		
	<i>gl</i> /ano	Lag	<i>gl</i>	Lag	<i>gl</i>
Não acidentais	6	3	3	3	2
Circulatórias	6	5	3	3	3
Cerebrovasculares	4	5	3	3	3
Respiratórias	5	3	3	3	2
Respiratórias crônicas	5	3	3	3	2
Neoplasias	4	5	2	3	2

gl: graus de liberdade.

3.2.3 Análise dos resíduos

O diagnóstico dos resíduos foi conduzido analisando (i) os gráficos de dispersão dos resíduos de *deviance* para avaliar a variação residual ao redor da tendência temporal, (ii) as funções de autocorrelação parcial para avaliar a autocorrelação residual e possível sobreajuste do modelo, (iii) os periodogramas para avaliar a sazonalidade residual e (iv) os gráficos de quantis (*Q-Q plot*) para avaliar a normalidade dos resíduos de *deviance*.

3.2.4 Especificidades

3.2.4.1 Artigo científico 1

Os efeitos da exposição ao PM₁₀, NO₂ e CO nas mortes diárias foram avaliados utilizando modelos unipoluentes. As mortes não acidentais e aquelas provocadas por doenças circulatórias, cerebrovasculares, respiratórias, respiratórias crônicas e neoplasias foram analisadas. Os efeitos de dias únicos de exposição foram avaliados nos *lags* 0, 1 e 2 e os efeitos cumulativos foram avaliados até os *lags* 10, 20 e 30 para as mortes não acidentais e por causas específicas e até o *lag* 40 para as mortes não acidentais. Os efeitos, e os respectivos ICs, foram calculados como um aumento ou diminuição percentuais no número diário de mortes para cada aumento de 10µg/m³ nos níveis de PM₁₀ e NO₂ e para cada aumento de 1 ppm nos níveis de CO.

O efeito de colheita foi avaliado pela forma da associação entre os poluentes atmosféricos e as mortes. Quando o efeito de colheita está presente na janela temporal analisada, espera-se uma queda nos efeitos ao longo dos dias transformando-os em negativos até que a população frágil, susceptível aos aumentos dos níveis de poluição do ar, seja restabelecida. Em efeitos cumulativos, o efeito de colheita resulta em decréscimo até zero (ZANOBETTI, A. *et al.*, 2000).

Uma análise de sensibilidade foi realizada utilizando um DLM até 30 dias de defasagem, sem uma estrutura polinomial para especificar a relação entre os efeitos e os dias

defasados. A sensibilidade dos achados de acordo com o número de *gl* utilizados para a variável de tendência temporal no ajuste dos modelos também foi testada.

3.2.4.2 Artigo científico 2

Os efeitos da exposição ao NO₂, PM10, O₃ e CO nas mortes diárias foram avaliados utilizando modelos uni e multipoluentes. No total foram construídos 4 modelos com somente um poluente, 6 modelos com dois poluentes cada, 4 modelos com três poluentes cada, e 1 modelo com os quatro poluentes incluídos simultaneamente. Os modelos que incluíram dois e três poluentes foram analisados devido a preocupação do modelo que incluiu os quatro poluentes simultaneamente produzir efeitos instáveis relacionados com a correlação entre as exposições.

As mortes não acidentais e aquelas provocadas por doenças circulatórias e respiratórias foram analisadas. Os efeitos de dias únicos de exposição foram avaliados nos *lags* 0 e 1 e os efeitos cumulativos foram avaliados até o *lag* 10.

O CRI foi calculado utilizando as estimativas provenientes dos modelos multipoluentes. Os CRIs a partir de todas as combinações possíveis entre os poluentes foram comparados entre si e com os efeitos provenientes dos modelos unipoluentes. Se o efeito proveniente do modelo unipolvente for maior que o CRI dos modelos multipoluentes, somente um poluente poderia representar a completa mistura de poluentes nos dados analisados. A mesma interpretação pode ser utilizada para comparar os CRIs dos diversos modelos multipoluentes.

A fórmula para o CRI foi definida como:

$$\text{CRI} = \text{exponencial}(\beta'x) \quad (\text{Equação 1})$$

Onde β é um vetor $p \times 1$ das estimativas dos parâmetros e x é um vetor $p \times 1$ dos contrastes dos poluentes atmosféricos. Então $\beta'x$ corresponde a $\beta_1^* x_1 + \dots + \beta_p^* x_p$ para p poluentes.

O IC (de 95%) foi definido como:

$$\text{IC} = \text{exponencial} \{ \beta'x \pm 1.96 \sqrt{(x'Cx)} \} \quad (\text{Equação 2})$$

Onde C é a matriz de covariância $p \times p$ dos estimadores β .

Os efeitos, e os respectivos ICs, foram calculados como um aumento ou diminuição percentuais no número diário de mortes para cada aumento de $22.5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ nos níveis de NO_2 , $23,9 \mu\text{g}/\text{m}^3$ nos níveis de PM_{10} , 0.95 ppm nos níveis de CO e $33.4 \mu\text{g}/\text{m}^3$ nos níveis de O_3 . Estes valores representam a variação interquartilica dos poluentes que foi escolhida para fornecer um contraste similar com equivalentes aumentos relativos entre todos os poluentes na interpretação do CRI.

4 RESULTADOS

4.1 Mortality displacement associated with air pollution in São Paulo, Brazil (Artigo Científico 1)

Enviado para a revista *Environmental Health Perspectives* em 21/10/2015. Solicitadas algumas análises de sensibilidade pelo editor chefe e revisores em 30/12/2015 e 13/04/2016.

Amine Farias Costa^{1,2}, Gerard Hoek³, Bert Brunekreef^{3,4}, Antonio Carlos Monteiro Ponce de Leon¹.

¹Institute of Social Medicine, Rio de Janeiro State University, Rio de Janeiro, Brazil;

²Brazilian National Cancer Institute, Rio de Janeiro, Brazil; ³Institute for Risk Assessment Sciences, Utrecht University, Utrecht, the Netherlands; ⁴Julius Center for Health Sciences and Primary Care, University Medical Center Utrecht, the Netherlands.

Abstract

Background: Evaluation of the short-term mortality displacement is essential to properly estimate the impact of short-term air pollution exposure on public health.

Objectives: To quantify mortality displacement by estimating single lag and cumulative effects of air pollutants on mortality using distributed lag models.

Methods: This study was a daily time series of total and cause-specific mortality among the elderly living in São Paulo, Brazil, between 2000 and 2011. Effects of particulate matter smaller than 10 μm (PM₁₀), nitrogen dioxide (NO₂) and carbon monoxide (CO) were estimated in Poisson generalized additive models. The single lag effect of air pollutant exposure was evaluated at lags 0, 1 and 2 days. Distributed lag models with lags from 0 to lags 10, 20 and 30 days were used to assess mortality displacement and potential cumulative exposure effects.

Results: PM₁₀, NO₂ and CO were significantly associated with total and cause-specific deaths in both single and cumulative lag models. Cumulative effects up to 10 days were larger

than single lag effect estimates. Cumulative effect estimates up to lag 30 were essentially zero for total and circulatory deaths, while remaining elevated for respiratory, cerebrovascular and cancer deaths.

Conclusions: Mortality displacement was less than 30 days for total and circulatory deaths in this population of the elderly in São Paulo. Displacement within 30 days was not found for cerebrovascular, respiratory and cancer deaths.

Introduction

Air pollution short-term exposure has been associated with a variety of adverse health effects, such as overall, circulatory and respiratory mortality (Anderson et al. 2007; WHO 2006, 2013). It has been suggested that short-term exposure to air pollution only affects a frail subpopulation having elevated risk of dying due to its poor health condition. Consequently, an air pollution episode could deplete this frail group and advance deaths among some by a limited number of days or weeks, followed by a period with a mortality rate lower than expected. This phenomenon is known as “mortality displacement” or “harvesting effect” (Schwartz 2000a; Zeger et al. 1999). It is important to identify the mortality displacement for public health reasons. If air pollution-related deaths are displaced only by a few days, the public health impact measured in loss of life expectancy would be less than when deaths are brought forward by a much greater period of time (Schwartz 2000a).

As the air pollution effects on mortality could occur in the same day of exposure or in later days, the so-called lag structures need to be investigated to quantify these effects. However, if multiple lags are used in one model, common regression models will be susceptible to collinearity problems, due to the high correlation among exposures on consecutive days. The solution for this problem was the development of distributed lag model (DLM) using smooth functions, such as polynomials, to describe the relationship between lagged exposure of multiple days (Gasparrini et al. 2010; Zanobetti et al. 2000). Recently, the investigation of lag structures with DLM has been improved by several authors for different studies types (Armstrong 2006; Gasparrini et al. 2010; Gasparrini 2014; Roberts and Martin 2007; Samoli et al. 2013; Schwartz 2000b). In some time series studies, the DLM has been applied to quantify a cumulative effect over multiple lagged days (Braga et al. 2001; Filleul et al. 2004; O’Neill et al. 2008; Romieu et al. 2012; Samoli et al. 2009, 2013; Schwartz

2000b) and/or to evaluate the mortality displacement attributable to air pollution (Goodman et al. 2004; Zanobetti et al. 2000, 2002, 2003; Zanobetti and Schwartz 2008).

Studies that used DLM with lag structures up to 60 days have in most cases not found mortality displacement less than 30-60 days. Their results have suggested that the effects of air pollution are not simply advanced by a few days or weeks, and are underestimated compared to the effects estimated for single day lags of exposure (Goodman et al. 2004; Zanobetti et al. 2002, 2003; Zanobetti and Schwartz 2008). In an European multicity study (Zanobetti et al. 2002, 2003), the cumulative effect of a $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ increase in particulate matter smaller than $10 \mu\text{m}$ (PM10) up to 40 lagged days was analyzed. The number of total, cardiovascular and respiratory deaths increased 1.61% [95% confidence interval (CI): 1.02, 2.20], 1.97% (CI: 1.38, 2.55) and 4.20% (CI: 1.08, 7.42), respectively, versus 0.70% (CI: 0.43, 0.97), 0.69% (CI: 0.31, 1.08) and 0.74% (CI: -0.17, 1.66), respectively, when the mean of same and previous day exposures was analyzed.

So far, no studies of mortality displacement have been reported from Latin America. Also, no studies have analyzed mortality displacement in relation to daily time series of nitrogen dioxide (NO₂) and carbon monoxide (CO) exposures. Due to differences in population, findings of mortality displacement in US and European populations may not apply to Latin America.

São Paulo is the biggest and most developed city in Brazil, and one of the most polluted cities as well. In a recent study, the Multicity Study of Air Pollution and Mortality in Latin America – ESCALA (Estudio de Salud y Contaminación del Aire en Latinoamérica) (Romieu et al. 2012), single- and short cumulative-lag (up to 3 days) significant associations between PM10 exposure and mortality were presented for São Paulo, encouraging further investigation of these data.

This study aims to investigate mortality displacement in the association between air pollution and daily mortality, among the elderly in São Paulo, Brazil.

Material and Methods

We conducted a daily time series study of the relationship between non-accidental deaths and PM10, NO₂ and CO exposure. The data included deaths that occurred among elderly (≥ 60 years) living in São Paulo, Brazil, between 2000 and 2011.

The daily number of deaths (male and female together) was obtained from the records kept in the Mortality Information System of the Brazilian Public Health System and reviewed by the Improvement Program for Mortality Information of the Health Secretariat of São Paulo City. Outcomes were evaluated according to the International Classification of Diseases 10th edition: all non-accidental causes (all groups except S00 to T98 and V01 to Y98), circulatory diseases (group I), cerebrovascular diseases (codes I60 to I69), respiratory diseases (group J), chronic lower respiratory diseases (codes J40 to J47) and cancer (groups C and D, until code D48).

Air pollutants data were obtained from the records provided by the Environmental Company of the State of São Paulo. Measurements were considered valid if at least 16 hourly measurements were collected in each day for each site. Only sites with less than 25% of missing data for the whole period were used in the analysis. Measurements at sites further needed to be highly correlated with those at other sites (see Supplemental Material, Table S1). Different measures were calculated for the air pollutants: a 24-hour average for PM₁₀ (3 sites) and NO₂ (2 sites) and a maximum eight-hour moving average for CO (3 sites). The missing data for a specific site were imputed based on linear regressions with data from the same pollutant measured at other sites. Remaining missing data were estimated by an application of cubic smoothed spline with 4 degrees of freedom (df) per year, using the *mtsd* package (Multivariate Time Series Data Imputation) (Junger and Ponce de Leon 2012) from R software.

After imputation, daily city levels were calculated for each pollutant, by averaging all available data across the selecting monitoring sites. Daily averages for temperature and relative humidity were obtained from the measurements performed by the Brazilian Institute of Meteorology (1 site) and by the Airspace Control Institute of the Brazilian Defense Ministry (2 sites).

The Poisson generalized additive model was fitted to estimate single lag effects of air pollutant exposures on lag 0, lag 1 and lag 2 days. Also, the Poisson generalized additive DLM was fitted for lags up to 30 days for total and specific-causes of death and up to 40 days for total deaths (the latter to compare with previous studies of total mortality).

For the DLM analysis, a matrix that specified the relationship between air pollutants and lagged days was constructed up to lags 10, 20, 30 and 40 days separately with a polynomial structure of second degree. A polynomial structure was chosen in order to fit a smooth shape for these effects which has been shown to result in noise and bias reductions compared with an unconstrained DLM (Schwartz 2000b; Zanobetti et al. 2002).

All Poisson regression analyses were conducted using *mgcv* (Mixed GAM Computation Vehicle with GCV/AIC/REML smoothness) (Wood 2011) and *dlnm* (Distributed Lag Non-linear Models) (Gasparri 2011) packages included in the R software.

Models were adjusted using a thin plate regression spline for temporal trend and seasonality (4 to 7 df per year), mean temperature at single lag 3 or 5 (2 or 3 df) and mean relative humidity at single lag 3 (2 or 3 df), following the ESCALA project methodology. The choice of the most appropriate lags for temperature and relative humidity, as well as the number of df for these variables and for temporal trend and seasonality were based on the Akaike Information Criterion from each model. Categorical variables for weekdays and holidays were also included. Model adjustments were different for each outcome (see Supplemental Material, Table S2).

The residual diagnostics were conducted by analyzing (i) deviance scatter plots for residual variation around the long-term pattern, (ii) partial autocorrelation function for residual autocorrelation and overfitting, (iii) periodogram for residual seasonality and (iv) Q-Q plots for normality of standardized deviance residuals.

Mortality displacement was assessed by the shape of the association between air pollutants and deaths. When mortality displacement is within the time window analyzed, one expects a drop in effects for longer lags making them negative until the frail subpopulation pool is replenished (Zanobetti et al. 2000). In cumulative effects, mortality displacements results in a decrease towards zero. The air pollution effect estimates were presented as an increase or decrease in the percentage of deaths, and their CI, for a 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ increase in PM10 and NO₂ and for a 1 ppm increase in CO.

A sensitivity analysis was performed using unconstrained DLM up to 30 days, that is, without a polynomial structure to specify the relation between effects and lagged days. We further assessed the sensitivity of the finding to the specified degrees of freedom of the trend variable.

All analyses were performed using R software, version 3.1.2 (R Core Team 2014).

Results

The mean concentration of PM10, NO₂ and CO for the whole period of analysis were 40.8 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, 51.1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ and 1.6 ppm, respectively. The mean temperature ranged from 8.9°C to 28.9°C and the mean relative humidity from 27.3% to 94.3%. There were among all

elderly, on average, 109 deaths per day, of which 45 were for circulatory diseases, 17 for respiratory diseases and 23 for cancer (Table 1).

Table 2 summarizes the estimated changes (%) in the number of deaths from single lag models, Table 3 the DLM results from polynomial models and Table 4 the DLM results from unconstrained models. Figure 1 presents the shape of the cumulative change in the number of deaths, from lag 0 to lag 30. Table 5 presents a comparison of longer cumulative effects between this and previous studies. In the Supplemental Material other results are available: comparison of single lag effects (Table S3) and shorter cumulative effects from DLM (Table S4) between this and other studies.

An association between PM₁₀, NO₂ and CO exposures and total and all evaluated causes of death was found. Considering total deaths, the daily increase was 0.37% (CI: 0.20, 0.55), 0.40% (CI: 0.21, 0.60) and 1.07% (CI: 0.68, 1.47) related to PM₁₀, NO₂ and CO exposure, respectively, on lag 0 (Table 2).

We found significant cumulative effect estimates until lag 10 for most of causes of death and pollutants that were substantially larger than the estimates for the single lags (Table 3). Cumulative effect estimates until lag 20 remained significant for total deaths associated with PM₁₀ and NO₂ and for cerebrovascular, respiratory and cancer deaths associated with all pollutants. The cumulative effect estimates until lag 30 remained high and significant for cerebrovascular, respiratory and cancer deaths associated with PM₁₀ and NO₂ and for cerebrovascular deaths associated with CO exposure. The cumulative effect up to lag 30 days was zero for all-cause mortality and negative for circulatory deaths.

Figure 1 illustrates that cumulative effects became zero at 27 days (PM₁₀) and 19 days (CO) for all deaths and at 18 days (PM₁₀), 19 days (NO₂) and 13 days (CO) for circulatory deaths. For respiratory deaths, cumulative effect estimates remain elevated and higher than the effect estimates at short lags. Extending the analysis up to lag 40 for all deaths, the mortality displacements were comparable to those reported for 30 days for PM₁₀ (0.00% [CI: -0.92, 0.92]), NO₂ (-0.13% [CI: -1.16, 0.91]) and CO (-3.03% [CI: -5.37, -0.64]). Cumulative effects for all deaths from NO₂ became zero at 32 days.

The effect estimates and pattern in the effect estimates in unconstrained DLM were similar to polynomial DLM (Table 4). The cumulative effect up to 30 days was not affected by the selected degrees of freedom for time trend (which was larger for total and circulatory deaths than for the other cause of death). For instance, the cumulative effect for total deaths associated with PM₁₀ was -0.59 % (CI: -1.25, 0.07) using 4 df per year.

Discussion

Few time series studies have addressed mortality displacement and cumulative effects of air pollution in periods of one month. This study suggests that in elderly living in São Paulo, all-cause mortality was displaced by less than 30 days by the three pollutants studied. However, the displacement patterns varied considerably for specific causes of death.

Mortality displacement

This is the first study that assessed mortality displacement by air pollution using Brazilian data. São Paulo is a city with both a large population and a long continuous record of daily air pollution monitoring, making this city very suitable for the analysis we performed.

According to our findings, there is mortality displacement for total and circulatory deaths within 30 days, which is different from results of other studies evaluating this phenomenon.

One of the first DLM studies analyzed total suspended particulate (TSP) and mortality data from Milan between 1980 and 1989 (Zanobetti et al. 2000). The authors found a large increase in total mortality up to 45 days (Table 5). Zanobetti et al. (2002, 2003) also analyzed mortality displacement related to PM10 levels in Europe between 1990 and 1997. They did not find the phenomenon within 40 days for all (Zanobetti et al. 2002) and circulatory (Zanobetti et al. 2003) deaths in a meta-analysis of 10 cities (Table 5). Goodman et al. (2004) also did not find mortality displacement within 40 days for all, circulatory and respiratory deaths related to black smoke (BS) in Dublin between 1980 and 1996 (Table 5).

Consistent with these previous studies, our estimates for cumulative effects until 10 days were larger than the single effect estimates for lag 0, 1 or 2 days. Cumulative effect estimates reflect the balance between mortality displacement and the effect of multiple lags on mortality.

Using a different methodology, Zeger et al. (1999) reported that mortality displacement is inconsistent with the association between TSP and deaths in Philadelphia from 1974 to 1988. Schwartz (2000a) did not find mortality displacement within 60 days for all and circulatory deaths related to particulate matter smaller than 2.5 μm (PM2.5) in Boston between 1979 and 1986.

The mortality and morbidity patterns of diseases in Brazil, as well as prevention and treatment policies are different from other countries. These different patterns might influence the frailty level of Brazilian people and may explain the presence of mortality displacement in our study. One example was the study carried out between 1996 and 2001 by Martins et al. (2006) using DLM until lag 20. They found short-term displacement of circulatory hospital admissions among the elderly in São Paulo at cumulative lags of a few days only for PM10 and sulfur dioxide (SO₂).

According to the World Health Organization (WHO), Brazil has higher mortality rates and Disability Adjusted Life Years due to circulatory diseases, also a poorer risk factor profile, such as a greater hypertension prevalence, than countries in Europe or North America (WHO 2011). Also as stated by WHO, Brazil has a low expenditure per capita on health and a high-income inequality, so that prevention and treatment of circulatory disease, and of other diseases, is likely not as good as in high income countries (WHO 2011).

Brazil has a national and free health care system with several specific policies for some diseases and risk factors. However, the low coverage and complicated access for the system probably contribute to a poor health status of many inhabitants. In São Paulo, the coverage of the primary health care system was only 30.4% of the population in December of 2011, the last month evaluated in this study (DAB 2015). According to a national survey carried out in 2013 (IBGE 2015), 39.0% of residences were registered in primary health care units in São Paulo and only 35.0% of them were visited by primary health care teams.

In contrast with all and circulatory deaths, positive cumulative effects were found for respiratory, cerebrovascular, chronic respiratory and cancer deaths up to lag 30. Moreover, there was no evidence of reduction in effect size, suggesting absence of mortality displacement within this time window. Apparently, cumulative air pollution exposures shift mortality away from circulatory to other causes of death. We have no ready explanation for this. Zanobetti et al. (2003) also did not find mortality displacement for respiratory deaths related to PM10 exposure in a European multicity study (Table 5). Schwartz (2000a) found no indication for mortality displacement for cardiovascular mortality, whereas some indication was found for pneumonia and chronic obstructive pulmonary disease mortality.

Air pollution can influence the frail subpopulation by, at least, three ways: increasing the mortality rate, increasing the recruitment into the group and delaying the recovery rate of the group. If only the mortality rate increases, mortality displacement probably can be observed. However, if air pollution affects all ways and increases the frail subpopulation size,

larger positive associations between air pollution and mortality can be observed over increasing time intervals (Zanobetti and Schwartz 2008).

Alternatively, deaths from respiratory diseases and cancer may not represent responses to air pollution as acute as those for circulatory diseases (Zanobetti et al. 2003). This may explain the absence of observable mortality displacement over the 30-day time window analyzed in this study.

Our results might suggest that the presence or absence of mortality displacement related to air pollution is different between different regions in the World. The phenomenon could be related to differences in population health characteristics, health system management and policies, as well as air pollution levels and sources in these regions.

Associations with single short lags

Single lag and cumulative effects up to 5 days showed a significant increase in number of deaths by an increase in air pollutant levels, which is in line with results presented in other studies from São Paulo and many studies across the World (see Supplemental Material, Tables S3 and S4)

Comparing our effect estimates with those reported from multicity studies, the results of a $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ increase in PM10 levels from São Paulo City in ESCALA (Romieu et al. 2012) are comparable to ours, for overall and specific-cause of deaths (see Supplemental Material, Table S3).

Cancer deaths were included in this present study because it is reasonable to think that individuals who have advanced cancer are also susceptible to air pollution episodes. Positive associations were also reported between cancer deaths and TSP (Villeneuve et al. 2003), NO₂, SO₂ and O₃ (Goldberg et al. 2013) in time series studies.

Cumulative effects until 10 days

The cumulative effects up to 10 days that we found were higher than single effects estimated by standard analysis. The significance of cumulative effects remained, at least, until lag 10 (except for circulatory and cancer deaths by CO exposure). ESCALA (Romieu et al. 2012) found significant cumulative effects for PM10 exposure until lag 3 for São Paulo city, also higher than single effects, closer to our estimates (see Supplemental Material, Table S4).

Our and previous results indicate that the relative risk could have been underestimated when single lag effects are estimated. These implications were also reported previously by studies that used DLM (Zanobetti et al. 2002, 2003) or other cumulative models (Schwartz 2000a).

Conclusion

Short term mortality displacement for all and circulatory deaths was found in a population of Brazilian elderly. No evidence for mortality displacement within 30 days was found for cerebrovascular, respiratory and cancer deaths. Cumulative air pollution exposure in São Paulo, while not related to total mortality, seems to shift mortality away from circulatory to other causes of death.

References

- Anderson H, Atkinson R, Bremner S, Carrington J, Peacock J. 2007. Quantitative systematic review of short term associations between ambient air pollution (particulate matter, ozone, nitrogen dioxide, sulphur dioxide and carbon monoxide), and mortality and morbidity. London: Department of Health. Available: <https://www.gov.uk/government/publications/quantitative-systematic-review-of-short-term-associations-between-ambient-air-pollution-particulate-matter-ozone-nitrogen-dioxide-sulphur-dioxide-and-carbon-monoxide-and-mortality-and-morbidity> [accessed 10 June 2015].
- Armstrong B. 2006. Models for the relationship between ambient temperature and daily mortality. *Epidemiology* 17:624–631; doi:10.1097/01.ede.0000239732.50999.8f.
- Braga AL, Zanobetti A, Schwartz J. 2001. The lag structure between particulate air pollution and respiratory and cardiovascular deaths in 10 US cities. *J Occup Environ Med* 43: 927–933.
- DAB (Departamento de Atenção Básica). 2015. Histórico de cobertura da saúde da família. Available: http://dab.saude.gov.br/portaldab/historico_cobertura_sf.php [accessed 20 August 2015].
- Filleul L, Le Tertre A, Baldi I, Tessier J-F. 2004. Difference in the relation between daily mortality and air pollution among elderly and all-ages populations in southwestern France. *Environ Res* 94:249–253; doi:10.1016/S0013-9351(03)00080-X.
- Gasparri A. 2011. Distributed Lag Linear and Non-Linear Models in R: The Package dlrm. *J Stat Softw* 43:1–20.

Gasparri A. 2014. Modeling exposure-lag-response associations with distributed lag non-linear models. *Stat Med* 33:881–899; doi:10.1002/sim.5963.

Gasparri A, Armstrong B, Kenward MG. 2010. Distributed lag non-linear models. *Stat Med* 29:2224–2234; doi:10.1002/sim.3940.

Goldberg MS, Burnett RT, Stieb DM, Brophy JM, Daskalopoulou SS, Valois M-F, et al. 2013. Associations between ambient air pollution and daily mortality among elderly persons in Montreal, Quebec. *Sci Total Environ* 463-464:931–942; doi:10.1016/j.scitotenv.2013.06.095.

Goodman PG, Dockery DW, Clancy L. 2004. Cause-specific mortality and the extended effects of particulate pollution and temperature exposure. *Environ Health Perspect* 112:179–185.

IBGE. 2015. Pesquisa nacional de saúde 2013: acesso e utilização dos serviços de saúde, acidentes e violências. Brasil, grandes regiões e unidades da federação. Rio de Janeiro: IBGE Coordenação de Trabalho e Rendimento. Available: http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/pns/2013_vol2/default.shtm [accessed 24 September 2015].

Junger W, Ponce de Leon A. 2012. mtsdi: Multivariate time series data imputation (R package). Available: <http://CRAN.R-project.org/package=mtsdi> [accessed 6 February 2015].

Martins LC, Pereira LAA, Lin CA, Santos UP, Prioli G, Luiz O do C, et al. 2006. The effects of air pollution on cardiovascular diseases: lag structures. *Rev Saude Publica* 40:677–683.

O'Neill MS, Bell ML, Ranjit N, Cifuentes LA, Loomis D, Gouveia N, et al. 2008. Air pollution and mortality in Latin America: the role of education. *Epidemiology* 19:810–819; doi:10.1097/EDE.0b013e3181816528.

R Core Team. 2014. R: A Language and Environment for Statistical Computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing. Available: <http://www.R-project.org/> [accessed 10 July 2014]

Roberts S, Martin MA. 2007. A distributed lag approach to fitting non-linear dose-response models in particulate matter air pollution time series investigations. *Environ Res* 104:193–200; doi:10.1016/j.envres.2007.01.009.

Romieu I, Gouveia N, Cifuentes LA, de Leon AP, Junger W, Vera J, et al. 2012. Multicity study of air pollution and mortality in Latin America (the ESCALA study). *Res Rep Health Eff Inst* 171:5–86.

Samoli E, Stafoggia M, Rodopoulou S, Ostro B, Declercq C, Alessandrini E, et al. 2013. Associations between fine and coarse particles and mortality in Mediterranean cities: results from the MED-PARTICLES project. *Environ Health Perspect* 121:932–938; doi:10.1289/ehp.1206124.

Samoli E, Zanobetti A, Schwartz J, Atkinson R, LeTertre A, Schindler C, et al. 2009. The temporal pattern of mortality responses to ambient ozone in the APHEA project. *J Epidemiol Community Health* 63:960–966; doi:10.1136/jech.2008.084012.

- Schwartz J. 2000a. Harvesting and long term exposure effects in the relation between air pollution and mortality. *Am J Epidemiol* 151:440–448.
- Schwartz J. 2000b. The distributed lag between air pollution and daily deaths. *Epidemiology* 11:320–326.
- Villeneuve PJ, Burnett RT, Shi Y, Krewski D, Goldberg MS, Hertzman C, et al. 2003. A time-series study of air pollution, socioeconomic status, and mortality in Vancouver, Canada. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 13:427–435; doi:10.1038/sj.jea.7500292.
- WHO (World Health Organization). 2006. Air Quality Guidelines: Global Update 2005. Particulate Matter, Ozone, Nitrogen Dioxide and Sulfur Dioxide. Copenhagen:WHO. Available: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/78638/E90038.pdf [accessed 27 May 2015].
- WHO (World Health Organization). 2011. Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control. Geneva:WHO. Available: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/atlas_cvd/en/ [accessed 25 August 2015]
- WHO (World Health Organization). 2013. Review of Evidence on Health Aspects of Air Pollution— REVIHAAP Project. Technical Report. Copenhagen:WHO Regional Office for Europe. Available: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0004/193108/REVIHAAP-Final-technical-report-final-version.pdf?ua=1 [accessed 27 May 2015].
- Wood SN. 2011. Fast stable restricted maximum likelihood and marginal likelihood estimation of semiparametric generalized linear models. *J R Stat Soc Series B Stat Methodol* 73:3–36.
- Zanobetti A, Schwartz J. 2008. Mortality displacement in the association of ozone with mortality: an analysis of 48 cities in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 177:184–189; doi:10.1164/rccm.200706-823OC.
- Zanobetti A, Schwartz J, Samoli E, Gryparis A, Touloumi G, Atkinson R, et al. 2002. The temporal pattern of mortality responses to air pollution: a multicity assessment of mortality displacement. *Epidemiology* 13:87–93.
- Zanobetti A, Schwartz J, Samoli E, Gryparis A, Touloumi G, Peacock J, et al. 2003. The temporal pattern of respiratory and heart disease mortality in response to air pollution. *Environ Health Perspect* 111:1188–1193.
- Zanobetti A, Wand MP, Schwartz J, Ryan LM. 2000. Generalized additive distributed lag models: quantifying mortality displacement. *Biostatistics* 1:279–292; doi:10.1093/biostatistics/1.3.279.
- Zeger SL, Dominici F, Samet J. 1999. Harvesting-resistant estimates of air pollution effects on mortality. *Epidemiology* 10:171–175.

Table 1. Daily summary statistics of air pollutants, weather variables and number of deaths among elderly.

	Daily measures					
	Minimum	1 st Q	Median	Mean	3 rd Q	Maximum
Environment variables						
PM10 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	4.6	26.5	37.1	40.8	50.4	158.7
NO ₂ ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	9.2	38.4	48.2	51.1	60.9	150.5
CO (ppm)	0.4	1.0	1.4	1.6	2.0	8.6
Mean Temperature ($^{\circ}\text{C}$)	8.9	18.5	21.1	20.8	23.4	28.9
Mean Relative Humidity (%)	27.3	66.9	74.0	72.7	79.9	94.3
Deaths (n)						
Non-accidental	59.0	96.0	108.0	109.1	121.0	178.0
Circulatory	19.0	39.0	45.0	45.2	51.0	84.0
Cerebrovascular	1.0	9.0	11.0	11.5	14.0	28.0
Respiratory	3.0	13.0	17.0	17.0	20.0	42.0
Chronic respiratory	0.0	4.0	6.0	5.9	7.0	18.0
Cancer	7.0	19.0	23.0	22.9	26.0	46.0

1stQ: first quartile; 3rdQ: third quartile.

Table 2. Percent change (95% confidence interval)^a in number of deaths associated with air pollutant levels for different single lags^b.

Deaths	Percent change (CI)		
	Lag 0	Lag 1	Lag 2
PM10			
Non-accidental	0.37 (0.20, 0.55)	0.54 (0.36, 0.72)	0.60 (0.40, 0.80)
Circulatory	0.01 (-0.27, 0.29)	0.16 (-0.14, 0.47)	0.40 (0.07, 0.73)
Cerebrovascular	1.60 (0.99, 2.22)	1.44 (0.74, 2.15)	0.04 (-0.58, 0.66)
Respiratory	1.33 (0.83, 1.83)	0.98 (0.41, 1.56)	0.61 (0.11, 1.12)
Chronic respiratory	1.43 (0.58, 2.27)	1.15 (0.18, 2.12)	0.56 (-0.29, 1.41)
Cancer	0.71 (0.27, 1.15)	0.55 (0.04, 1.06)	0.09 (-0.35, 0.54)
NO₂			
Non-accidental	0.40 (0.21, 0.60)	0.50 (0.31, 0.70)	0.58 (0.38, 0.79)
Circulatory	0.31 (0.01, 0.61)	0.42 (0.11, 0.74)	0.55 (0.22, 0.89)
Cerebrovascular	1.51 (0.88, 2.14)	1.32 (0.63, 2.02)	0.17 (-0.48, 0.83)
Respiratory	1.22 (0.71, 1.74)	0.67 (0.10, 1.24)	0.41 (-0.12, 0.95)
Chronic respiratory	1.21 (0.34, 2.08)	0.74 (-0.22, 1.71)	0.49 (-0.42, 1.4)
Cancer	0.93 (0.48, 1.38)	0.48 (-0.01, 0.98)	0.02 (-0.45, 0.49)
CO			
Non-accidental	1.07 (0.68, 1.47)	1.04 (0.64, 1.44)	0.74 (0.32, 1.17)
Circulatory	0.84 (0.23, 1.45)	0.28 (-0.35, 0.92)	-0.14 (-0.78, 0.50)
Cerebrovascular	2.39 (1.08, 3.71)	0.99 (-0.38, 2.39)	0.31 (-0.97, 1.59)
Respiratory	2.54 (1.47, 3.63)	1.66 (0.52, 2.80)	0.72 (-0.33, 1.78)
Chronic respiratory	2.19 (0.41, 4.01)	1.87 (-0.02, 3.79)	1.35 (-0.41, 3.13)
Cancer	1.40 (0.46, 2.35)	0.16 (-0.83, 1.16)	-0.29 (-1.21, 0.63)

^aAssociated with a 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ increase in PM10 and NO₂ and with a 1 ppm increase in CO.

^bSingle lag structures for PM10, NO₂ and CO.

Table 3. Cumulative percent change (95% confidence interval)^a in number of deaths associated with air pollutant levels for different cumulative lag structures^b.

Deaths ¹	Percent change (CI)		
	Lag 0 to 10	Lag 0 to 20	Lag 0 to 30
PM10			
Non-accidental	1.22 (0.84, 1.60)	0.88 (0.33, 1.44)	-0.10 (-0.82, 0.62)
Circulatory	0.72 (0.11, 1.33)	0.04 (-0.85, 0.93)	-1.11 (-2.21, 0.01)
Cerebrovascular	3.37 (2.47, 4.27)	2.56 (1.48, 3.65)	2.80 (1.64, 3.99)
Respiratory	3.40 (2.45, 4.36)	3.45 (2.05, 4.87)	2.81 (0.99, 4.66)
Chronic respiratory	2.95 (1.34, 4.57)	1.58 (-0.75, 3.96)	2.41 (-0.66, 5.57)
Cancer	1.20 (0.61, 1.80)	1.33 (0.67, 1.99)	1.02 (0.31, 1.73)
NO₂			
Non-accidental	1.47 (1.05, 1.89)	1.15 (0.52, 1.78)	0.22 (-0.60, 1.05)
Circulatory	1.34 (0.66, 2.02)	0.55 (-0.46, 1.57)	-1.45 (-2.77, -0.12)
Cerebrovascular	3.27 (2.28, 4.28)	2.74 (1.53, 3.97)	2.80 (1.48, 4.14)
Respiratory	3.18 (2.13, 4.25)	3.15 (1.58, 4.76)	2.98 (0.94, 5.06)
Chronic respiratory	2.83 (1.03, 4.66)	0.83 (-1.81, 3.54)	1.34 (-2.09, 4.90)
Cancer	1.84 (0.93, 2.76)	2.38 (1.05, 3.72)	2.35 (0.67, 4.06)
CO			
Non-accidental	2.01 (1.05, 2.97)	0.41 (-0.99, 1.83)	-1.47 (-3.29, 0.39)
Circulatory	1.18 (-0.30, 2.68)	-0.11 (-3.29, 1.11)	-4.22 (-7.05, -1.30)
Cerebrovascular	6.55 (4.37, 8.77)	5.40 (2.86, 8.01)	6.46 (3.66, 9.32)
Respiratory	6.41 (3.96, 8.92)	5.96 (3.36, 9.69)	3.21 (-1.32, 7.94)
Chronic respiratory	5.39 (1.37, 9.57)	1.81 (-3.91, 7.86)	2.82 (-4.59, 10.80)
Cancer	1.36 (-0.64, 3.41)	3.50 (0.50, 6.58)	2.85 (-0.96, 6.81)

^aAssociated with a 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ increase in PM10 and NO₂ and with a 1 ppm increase in CO.

^bCumulative lag structures from lag 0 to lag 10, 20 and 30 days for PM10, NO₂ and CO constrained with a polynomial of second degree

Table 4. Cumulative percent change (95% confidence interval)^a in number of deaths, from lag 0 to lag 30, associated with air pollutant levels from an unconstrained model^b.

Deaths	Percent change (CI)		
	PM10	NO ₂	CO
Non-accidental	-0.03 (-0.77, 0.71)	0.32 (-0.51, 1.16)	-1.40 (-3.24, 0.48)
Circulatory	-0.98 (-2.10, 0.16)	-1.30 (-2.64, 0.05)	-3.91 (-6.78, -0.94)
Cerebrovascular	2.46 (1.27, 3.67)	2.56 (1.25, 3.9)	5.98 (3.21, 8.82)
Respiratory	2.82 (0.97, 4.71)	3.02 (0.95, 5.24)	3.31 (-1.26, 8.09)
Chronic respiratory	2.04 (-1.07, 5.24)	0.98 (-2.49, 4.56)	2.72 (-4.74, 1.08)
Cancer	1.00 (0.28, 1.73)	2.53 (0.83, 4.26)	3.15 (-0.70, 7.15)

^aAssociated with a 10 µg/m³ increase in PM10 and NO₂ and with a 1 ppm increase in CO.

^bUnconstrained cumulative lag structures from lag 0 to lag 30 for PM10, NO₂ and CO.

Table 5. Cumulative percent change (95% confidence interval) in number of total, circulatory and respiratory deaths by 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ increase in particulate air pollution among studies.

Study	Age group	Air pollutant	Period	Percent change ^a (CI)	
				Cumulative	Single lag
Non-accidental deaths					
São Paulo ^b (this study)	Elderly	PM10	Lag 0 to 40	0.00 (-0.92, 0.92)	0.37 (0.20, 0.55) ^e
Milan (Zanobetti et al. 2000) ^b	All ages	TSP	Lag 0 to 45	6.70 (3.80, 9.60)	2.20 (1.40, 3.10)
Boston (Schwartz 2000a) ^c	All ages	PM2.5	60-day window	3.75 (3.20, 4.30)	2.10 (1.50, 4.30)
10 European Cities (Zanobetti et al. 2002) ^b	All ages	PM10	Lag 0 to 40	1.57 (0.26, 2.88)	0.70 (0.43, 0.97)
Dublin (Goodman et al. 2004) ^b	All ages	BS	Lag 0 to 40	1.10 (0.80, 1.30)	0.40 (0.30, 0.60)
Circulatory deaths					
São Paulo ^b (this study)	Elderly	PM10	Lag 0 to 30	-1.11 (-2.21, 0.01)	0.01 (-0.27, 0.29) ^e
10 European Cities (Zanobetti et al. 2003) ^d	All ages	PM10	Lag 0 to 40	1.72 (1.20, 2.25)	0.69 (0.31, 1.08)
Dublin (Goodman et al. 2004) ^b	All ages	BS	Lag 0 to 40	1.10 (0.70, 1.50)	0.40 (0.20, 0.70)
Respiratory deaths					
São Paulo ^a (this study)	Elderly	PM10	Lag 0 to 30	2.81 (0.99, 4.66)	1.33 (0.83, 1.83) ^e

10 European Cities (Zanobetti et al. 2003) ^d	All ages	PM10	Lag 0 to 40	2.62 (0.19, 5.11)	0.74 (-0.17, 1.66)
Dublin (Goodman et al. 2004) ^b	All ages	BS	Lag 0 to 40	3.60 (3.00, 4.30)	0.20 (0.00, 0.50)

^aInterquartile range increase in Zanobetti et al. (2000) and 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ increase in other studies.

^bDistributed lag model constrained with polynomial structure. ^cSTL (standard template library) algorithms with LOESS (locally weighted smoothing). ^dUnconstrained distributed lag model. ^eLag 0.

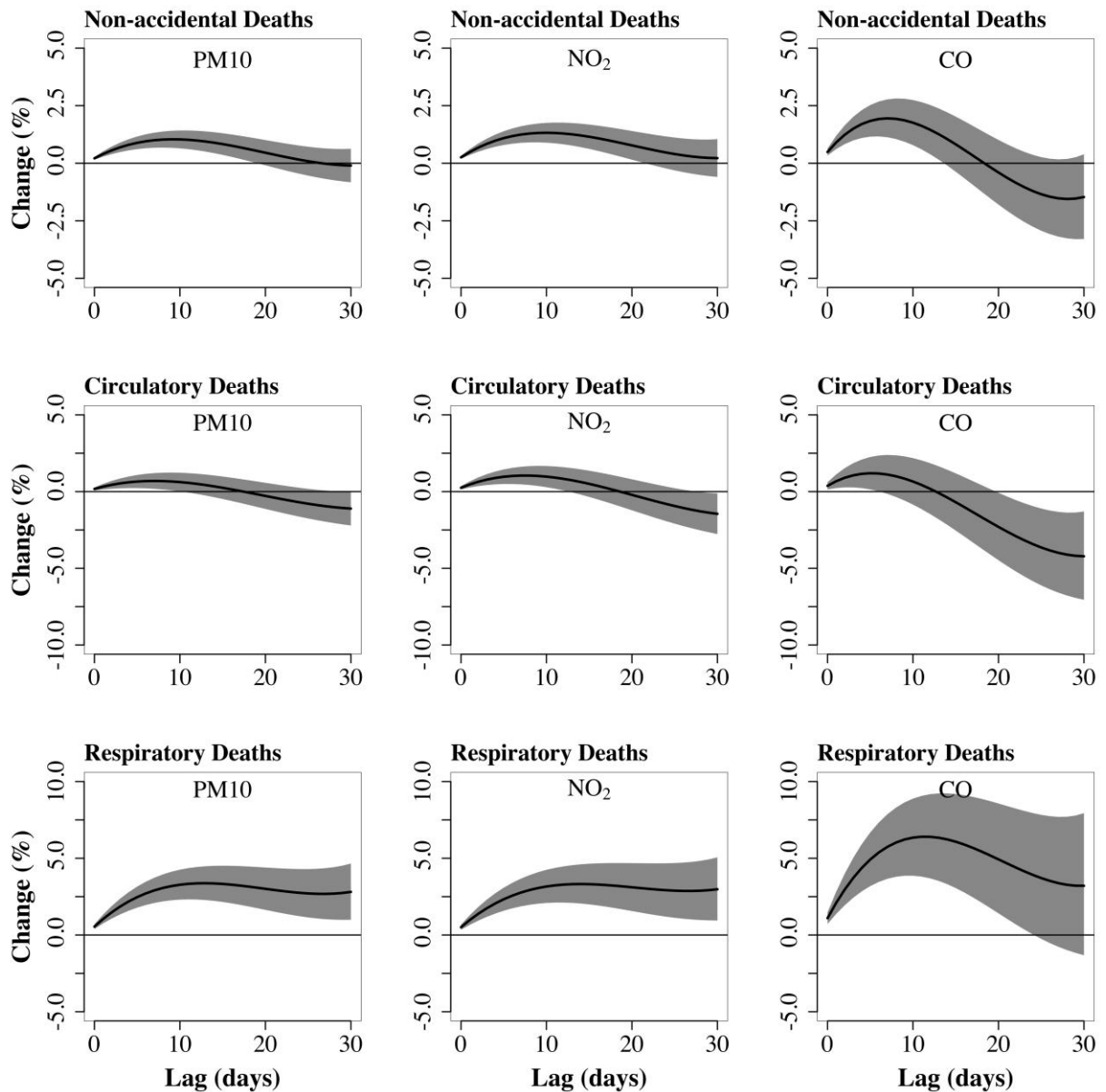


Figure 1. Cumulative percent change^a in number of deaths associated with air pollutant levels from lag 0 to lag 30^b.

^aAssociated with a $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ increase in PM10 and NO_2 and with a 1 ppm increase in CO.

^bCumulative lag structures from lag 0 to lag 30 for PM10, NO_2 and CO constrained with a polynomial of second degree. The shadow area represents 95% CI.

Supplemental Material

Table S1. Spearman correlations of PM₁₀, CO and NO₂ concentrations^a among monitoring sites.

Sites	Cerqueira César	Ibirapuera	Parque Dom Pedro II
PM ₁₀			
Cerqueira César	1.00		
Ibirapuera	0.90	1.00	
Parque Dom Pedro II	0.90	0.90	1.00
CO			
Cerqueira César	1.00		
Ibirapuera	0.82	1.00	
Parque Dom Pedro II	0.84	0.80	1.00
NO ₂			
Cerqueira César	1.00		-
Ibirapuera	0.80	1.00	-

^a24-hour average for PM₁₀ and NO₂, 8-hour maximum for CO.

Table S2. Details of models adjustment for trend, seasonality, temperature and air humidity.

Deaths	Variables				
	Trend and seasonality	Temperature –		Relative humidity –	
	– Spline	Mean temperature		Mean relative humidity	
	df/year	Lag	df	Lag	df
Non-accidental	6	3	3	3	2
Circulatory	6	5	3	3	3
Cerebrovascular	4	5	3	3	3
Respiratory	5	3	3	3	2
Chronic respiratory	5	3	3	3	2
Cancer	4	5	2	3	2

Table S3. Comparison of single lag^a percent change (95% confidence interval)^b in number of total, circulatory, respiratory and cancer deaths^c among studies.

Deaths	Percent change (CI)		
	PM10	NO2	CO
Non-accidental			
São Paulo (this study)	0.54 (0.36,0.72)	0.58 (0.38, 0.79)	1.07 (0.68, 1.47)
ESCALA			
(Romieu et al. 2012)			
São Paulo	0.49 (0.30, 0.70)	NA	NA
Rio de Janeiro	0.57 (0.20, 0.90)	NA	NA
Meta-analysis			
(Anderson et al. 2007)	0.47 (0.35, 0.58)	0.86 (0.50, 1.22)	1.56 (-0.37, 3.52)
APHEA (Aga et al. 2003; Samoli et al. 2006, 2007)	0.74 (0.52, 0.95)	0.30 (0.22, 0.38)	1.20 (0.63, 1.77)
APHENA			
(Katsouyanni et al. 2009)			
Canada	1.10 (0.64, 1.60)	NA	NA
USA	0.62 (0.39, 0.86)	NA	NA
Europe	0.45 (0.29, 0.61)	NA	NA
PAPA (Wong et al. 2008)	0.55 (0.26, 0.85)	1.23 (0.84,1.62)	NA
Meta-analysis			
(Mills et al. 2015)	NA	0.71 (0.43, 1.00)	NA
Circulatory			
São Paulo (this study)	0.40 (0.07, 0.73)	0.42 (0.11, 0.74)	0.84 (0.23, 1.45)
ESCALA			
(Romieu et al. 2012)			
São Paulo	0.46 (0.00, 1.00)	NA	NA
Rio de Janeiro	1.09 (0.40, 2.00)	NA	NA
Meta-analysis			
(Anderson et al. 2007)	0.50 (0.31, 0.69)	0.34 (0.19, 0.48)	1.11 (0.48, 1.74)
APHEA			
(Samoli et al. 2006, 2007; Zanobetti et al. 2003)	0.69 (0.31, 1.08)	0.40 (0.29, 0.52)	0.81 (0.36; 1.26)
APHENA			
(Katsouyanni et al. 2009)			
Canada	1.80 (0.75, 2.80)	NA	NA
USA	1.01 (0.60, 1.42)	NA	NA
Europe	0.74 (0.45, 1.03)	NA	NA
PAPA (Wong et al. 2008)	0.58 (0.22, 0.93)	1.36 (0.89,1.82)	NA
Meta-analysis			
(Mills et al. 2015)	NA	0.88 (0.63, 1.13)	NA

Table S3 (continued)

Respiratory			
São Paulo (this study)	0.98 (0.41, 1.56)	0.67 (0.10, 1.24)	2.54 (1.47, 3.63)
ESCALA			
(Romieu et al. 2012)			
São Paulo	0.80 (0.10, 1.60)	NA	NA
Rio de Janeiro	1.50 (0.00, 2.70)	NA	NA
Meta-analysis	1.33 (0.75, 1.91)	0.45 (0.21, 0.69)	2.65 (1.27,4.05)
(Anderson et al. 2007)			
APHEA			
(Samoli et al. 2006, 2007;	0.74 (-0.17, 1.66)	0.38 (0.17, 0.58)	NA
Zanobetti et al. 2003)			
APHENA			
(Katsouyanni et al. 2009)			
Canada	-0.36 (-2.00, 1.30)	NA	NA
USA	1.34 (0.73, 1.96)	NA	NA
Europe	0.62 (0.28, 0.96)	NA	NA
PAPA (Wong et al. 2008)	0.62 (0.22, 1.02)	1.48 (0.68, 2.28)	NA
Meta-analysis	NA	1.09 (0.75, 1.42)	NA
(Mills et al. 2015)			
Cerebrovascular			
São Paulo (this study)	1.44 (0.74, 2.15)	1.32 (0.63, 2.02)	2.39 (1.08, 3.71)
ESCALA			
(Romieu et al. 2012)			
São Paulo	0.56 (-0.30, 1.40)	NA	NA
Rio de Janeiro	1.43 (0.10, 2.80)	NA	NA
Meta-analysis	0.55 (0.15,0.95)	0.94 (0.34,1.55)	3.90 (1.72,6.13)
(Anderson et al. 2007)			
Meta-analysis	NA	1.35 (0.74, 1.97)	NA
(Mills et al. 2015)			
Meta-analysis	0.30 (0.20, 0.40)	1.60 (0.70, 2.30)	5.40 (0.10, 10.80)
(Shah et al. 2015)			
Chronic Respiratory			
São Paulo (this study)	0.56 (-0.29, 1.41)	1.21 (0.34, 2.08)	2.19 (0.41, 4.01)
ESCALA			
(Romieu et al. 2012)			
São Paulo	0.52 (-0.50, 1.50)	NA	NA
Rio de Janeiro	0.47 (-1.70, 2.50)	NA	NA
Meta-analysis	0.53 (-0.22,1.28)	1.92 (1.07,2.78)	5.36 (2.64,8.16)
(Anderson et al. 2007)			
Meta-analysis	NA	1.11 (0.72, 1.50)	NA
(Mills et al. 2015)			
Meta-analysis	2.00 (1.00, 3.00)	NA	NA
(Shah et al. 2015)			

Table S3 (continued)

Cancer			
São Paulo (this study)	0.71 (0.27, 1.15)	0.93 (0.48, 1.38)	0.16 (-0.83, 1.16)
Vancouver (Villeneuve et al. 2003)	2.30 (-4.60, 9.60)	3.50 (-2.30, 9.70)	-1.60 (-5.60, 2.40)
Montreal (Goldberg et al. 2013)	NA	1.92 (0.14, 3.74)	0.79 (-0.83, 2.43)

ESCALA: Estudio de Salud y Contaminación del Aire en Latinoamérica. APHEA: Air Pollution and Health: a European Approach. APHENA: Air Pollution and Health: A European and North American Approach. PAPA: Public Health and Air Pollution in Asia. NA: not available.

^aLag 0, 1, 2 or mean of lags 0 and 1. ^bAssociated with an interquartile range in Villeneuve et al. (2003) and with a 10 µg/m³ increase in PM10 and NO₂ and with a 1 ppm increase in CO for other studies. ^cElderly deaths whenever possible.

Table S4. Comparison of cumulative percent change (95% confidence interval) by shorter lag structures in number of total, circulatory and respiratory deaths by 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ increase in particulate air pollution among studies.

Deaths	Age group	Air pollutant	Period	Percent change (CI)
Non-accidental				
São Paulo ^a (this study)	Elderly	PM10	Lag 0 to 3	0.85 (0.62, 1.08)
São Paulo (Romieu et al. 2012) ^a	All ages	PM10	Lag 0 to 3	0.79 (0.64, 0.94)
São Paulo ^a (this study)	Elderly	PM10	Lag 0 to 5	1.08 (0.79, 1.37)
São Paulo (O'Neill et al. 2008) ^b	Elderly	PM10	Lag 0 to 5	1.17 (0.50, 1.85)
10 USA cities (Schwartz 2000) ^a	Elderly	PM2.5	Lag 0 to 5	1.41 (1.16, 1.67)
12 European cities (Samoli et al. 2013) ^a	All ages	PM10	Lag 0 to 5	0.28 (-0.14, 0.71)
Circulatory deaths				
São Paulo ^a (this study)	Elderly	PM10	Lag 0 to 3	0.50 (0.14, 0.85)
São Paulo (Romieu et al. 2012) ^a	Elderly	PM10	Lag 0 to 3	0.81 (0.50, 1.12)
São Paulo ^a (this study)	Elderly	PM10	Lag 0 to 5	0.64 (0.19, 1.09)
12 European cities (Samoli et al. 2013) ^a	All ages	PM10	Lag 0 to 5	0.54 (0.09, 0.99)
São Paulo ^a (this study)	Elderly	PM10	Lag 0 to 6	0.68 (0.19, 1.17)
10 USA cities (Braga et al. 2001) ^b	All ages	PM10	7-day effect	1.00 (0.60, 1.40)
Respiratory deaths				
São Paulo ^a (this study)	Elderly	PM10	Lag 0 to 3	2.41 (1.84, 2.99)
São Paulo (Romieu et al. 2012) ^a	Elderly	PM10	Lag 0 to 3	1.52 (1.00, 2.03)
São Paulo ^a (this study)	Elderly	PM10	Lag 0 to 5	3.02 (2.30, 3.75)
12 European cities (Samoli et al. 2013) ^a	All ages	PM10	Lag 0 to 5	1.12 (0.29, 1.95)

Chronic respiratory deaths

São Paulo ^a (this study)	Elderly	PM10	Lag 0 to 3	2.26 (1.3, 3.24)
São Paulo (Romieu et al. 2012) ^a	Elderly	PM10	Lag 0 to 3	1.81 (0.97, 2.65)
São Paulo ^a (this study)	Elderly	PM10	Lag 0 to 6	2.96 (1.64, 4.29)
10 USA cities (Braga et al. 2001) ^b	All ages	PM10	7-day effect	1.70 (0.10, 3.30)

SE: standard error.

^aDistributed lag model constrained with polynomial structure. ^bUnconstrained distributed lag model.

References

Aga E, Samoli E, Touloumi G, Anderson HR, Cadum E, Forsberg B, et al. 2003. Short-term effects of ambient particles on mortality in the elderly: results from 28 cities in the APHEA2 project. *Eur Respir J Suppl* 40:28–33.

Anderson H, Atkinson R, Bremner S, Carrington J, Peacock J. 2007. Quantitative systematic review of short term associations between ambient air pollution (particulate matter, ozone, nitrogen dioxide, sulphur dioxide and carbon monoxide), and mortality and morbidity. London: Department of Health. Available: <https://www.gov.uk/government/publications/quantitative-systematic-review-of-short-term-associations-between-ambient-air-pollution-particulate-matter-ozone-nitrogen-dioxide-sulphur-dioxide-and-carbon-monoxide-and-mortality-and-morbidity> [accessed 10 June 2015].

Braga AL, Zanobetti A, Schwartz J. 2001. The lag structure between particulate air pollution and respiratory and cardiovascular deaths in 10 US cities. *J Occup Environ Med* 43: 927–933.

Goldberg MS, Burnett RT, Stieb DM, Brophy JM, Daskalopoulou SS, Valois M-F, et al. 2013. Associations between ambient air pollution and daily mortality among elderly persons in Montreal, Quebec. *Sci Total Environ* 463-464:931–942; doi:10.1016/j.scitotenv.2013.06.095.

Katsouyanni K, Samet JM, Anderson HR, Atkinson R, Le Tertre A, Medina S, et al. 2009. Air pollution and health: a European and North American approach (APHENA). *Res Rep Health Eff Inst* 142:5–90.

Mills IC, Atkinson RW, Kang S, Walton H, Anderson HR. 2015. Quantitative systematic review of the associations between short-term exposure to nitrogen dioxide and mortality and hospital admissions. *BMJ Open* 5:e006946; doi:10.1136/bmjopen-2014-006946.

- O'Neill MS, Bell ML, Ranjit N, Cifuentes LA, Loomis D, Gouveia N, et al. 2008. Air pollution and mortality in Latin America: the role of education. *Epidemiology* 19:810–819; doi:10.1097/EDE.0b013e3181816528.
- Romieu I, Gouveia N, Cifuentes LA, de Leon AP, Junger W, Vera J, et al. 2012. Multicity study of air pollution and mortality in Latin America (the ESCALA study). *Res Rep Health Eff Inst.*171:5–86.
- Samoli E, Aga E, Touloumi G, Nisiotis K, Forsberg B, Lefranc A, et al. 2006. Short-term effects of nitrogen dioxide on mortality: an analysis within the APHEA project. *Eur Respir J* 27:1129–1138; doi:10.1183/09031936.06.00143905.
- Samoli E, Stafoggia M, Rodopoulou S, Ostro B, Declercq C, Alessandrini E, et al. 2013. Associations between fine and coarse particles and mortality in Mediterranean cities: results from the MED-PARTICLES project. *Environ Health Perspect* 121:932–938; doi:10.1289/ehp.1206124.
- Samoli E, Touloumi G, Schwartz J, Anderson HR, Schindler C, Forsberg B, et al. 2007. Short-term effects of carbon monoxide on mortality: an analysis within the APHEA project. *Environ Health Perspect* 115:1578–1583; doi:10.1289/ehp.10375.
- Schwartz J. 2000. The distributed lag between air pollution and daily deaths. *Epidemiology* 11:320–326.
- Shah ASV, Lee KK, McAllister DA, Hunter A, Nair H, Whiteley W, et al. 2015. Short term exposure to air pollution and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 350: h1295; doi: 10.1136/bmj.h1295.
- Villeneuve PJ, Burnett RT, Shi Y, Krewski D, Goldberg MS, Hertzman C, et al. 2003. A time-series study of air pollution, socioeconomic status, and mortality in Vancouver, Canada. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 13:427–435; doi:10.1038/sj.jea.7500292.
- Wong C-M, Vichit-Vadakan N, Kan H, Qian Z. 2008. Public Health and Air Pollution in Asia (PAPA): a multicity study of short-term effects of air pollution on mortality. *Environ Health Perspect* 116:1195–1202; doi:10.1289/ehp.11257.
- Zanobetti A, Schwartz J, Samoli E, Gryparis A, Touloumi G, Peacock J, et al. 2003. The temporal pattern of respiratory and heart disease mortality in response to air pollution. *Environ Health Perspect* 111:1188–1193.

4.2 Effects of NO₂ exposure on daily mortality in São Paulo, Brazil (Artigo Científico 2)

Enviado para a revista *Environmental Research* em 05/03/2016.

Amine Farias Costa^{1,2}, Gerard Hoek³, Bert Brunekreef^{3,4}, Antonio CM Ponce de Leon¹

¹Institute of Social Medicine, Rio de Janeiro State University, Rio de Janeiro, Brazil;

²Brazilian National Cancer Institute, Rio de Janeiro, Brazil; ³Institute for Risk Assessment Sciences, Utrecht University, Utrecht, the Netherlands; ⁴Julius Center for Health Sciences and Primary Care, University Medical Center Utrecht, the Netherlands.

Acknowledgements: Richard T. Burnett for providing us detailed explanation about the Cumulative Risk Index.

Abstract

Background: Recent reports have suggested that air pollution mixtures represented by nitrogen dioxide (NO₂) may have effects on human health, which are independent from those of particulate matter mass. We evaluate the association between NO₂ and daily mortality among elderly using single and multipollutant models.

Methods: This study was a daily time series of total and cause-specific mortality among the elderly living in São Paulo, Brazil, between 2000 and 2011. Effects of NO₂, particulate matter smaller than 10 µm (PM10), carbon monoxide (CO) and ozone (O₃) were estimated in Poisson generalized additive models. The single lag effect at lags 0 and 1 days and the cumulative effect from 0 to lag 10 days were evaluated in one-, two-, three- and four-pollutant models. The cumulative risk index (CRI) recently proposed to analyze associations with health of multiple correlated pollutants was additionally estimated for each model.

Results: An association between NO₂, PM10, CO and O₃ exposures and total and cause-specific deaths was found in one-pollutant models. NO₂ effects remained significant in multipollutant models for total and circulatory deaths. The estimated CRIs suggested that

circulatory deaths were mainly associated with NO₂, and respiratory deaths mainly with CO and O₃, regardless the lag. For total deaths, multi-pollutant models were associated with the highest cumulative risk, with the main pollutants depending on the chosen lag.

Conclusions: The results suggest that air pollution mixtures represented by NO₂ have an effect on total and circulatory mortality, which is independent from PM₁₀, CO and O₃. The cumulative risk was always larger than the risks associated with single pollutants.

Keywords: Air pollution; Mortality; Short-term exposure; Nitrogen dioxide; Multipollutant models.

Introduction

Air pollution short-term exposure has been related to a variety of adverse health effects, such as mortality, hospitalizations and emergency room visits (WHO, 2013, 2006). Exposure to nitrogen dioxide (NO₂), a gaseous pollutant with motor vehicle emissions as a main source, has already been associated with daily mortality in a large number of time series studies (Anderson et al., 2007; Mills et al., 2015).

NO₂ has a strong correlation with other traffic-related pollutants, so there is uncertainty about a causal relationship between NO₂ and health outcomes. For instance, NO₂ could be a surrogate for particulate matter with diameter less than 10 or 2.5 µm (PM₁₀, PM_{2.5}), for carbon monoxide (CO), soot or other primary pollutants from motor vehicles (U.S.EPA, 2008; WHO, 2006).

Considering the difficulty to separate the effects from individual pollutants present in mixtures, some studies have developed new analytical approaches to estimate the combined effect from several pollutants at the same time (Gass et al., 2014; Williams et al., 2014; Winquist et al., 2014). One approach is the calculation of a cumulative risk index (CRI) that consists of a linear combination of the individual coefficients, allowing the cumulative effect to be reliably estimated even when the correlation among variables is relatively high (Jerrett et al., 2013; Thurston et al., 2013).

Recent reports have presented some evidence to support the importance of NO₂ as a pollutant of interest per se (U.S.EPA, 2008; WHO, 2013). According to these reports, the relationship between NO₂ short-term exposure and respiratory morbidity effects is causal. The

mode of action includes increases in allergic responses, airway inflammation, oxidative stress and pulmonary injury (Strak et al., 2012; Steenhof et al., 2013; Madsen et al., 2008; Frampton et al., 2002; Ezratty et al., 2014; Adamkiewicz et al., 2004). It is much less clear whether this applies to associations between NO₂ and other outcomes such as circulatory effects and total or cause-specific mortality (U.S.EPA, 2008; WHO, 2013).

São Paulo is the biggest and most developed city in Brazil, and one of the most polluted cities as well. In a time-series study conducted in the 1990's, positive associations between NO₂ exposure and total, respiratory and circulatory mortality among elderly were found (Gouveia and Fletcher, 2000). We have analyzed daily time series data from São Paulo between 2000 and 2011 (manuscript in preparation). The aim of that study was to quantify mortality displacement of air pollutants among the elderly, and we noted associations between NO₂ and total, circulatory and respiratory deaths in one-pollutant models.

There are several papers (U.S.EPA, 2008; WHO, 2013) that have analyzed multipollutant models with NO₂, mainly with particulate matter mass, but few of them included other traffic-related pollutants as adjustment variables or analyzed more than 3 pollutants together. The merits of a Cumulative Risk Index (CRI) to quantify the joint effects of 3 or 4 pollutants have been explored in cohort studies (Jerrett et al., 2013; Thurston et al., 2013) but not in time series studies yet.

The aim of this study was to evaluate the association between NO₂ and daily mortality among the elderly, after adjustment for PM₁₀, CO and ozone (O₃) in São Paulo, Brazil. We evaluated effect estimates from multipollutant models and the CRI of one and multipollutant models.

Material and Methods

We conducted a daily time series study of the relationship between non-accidental deaths and NO₂ PM₁₀, CO and O₃ exposure. The data included deaths that occurred among elderly (≥ 60 years) living in São Paulo, Brazil, between 2000 and 2011.

The details about mortality, air pollution and environment data, as well as model adjustments and specifications have already described before (manuscript in preparation). Essential details are reported in the Supplementary Material (Table S1 and Table S2).

Briefly, the daily number of non-accidental, circulatory and respiratory deaths was analyzed. Different measures were calculated for the air pollutants: a 24-hour average for PM10 (3 sites) and NO₂ (2 sites) and a maximum eight-hour moving average for CO (3 sites) and O₃ (5 sites).

The Poisson generalized additive model was fitted to estimate single pollutant effects of air pollutant exposures on lag 0 and lag 1 days. The Poisson generalized additive distributed lag model (DLM) was fitted up to 10 days, with a second-degree polynomial structure. It was employed to quantify the cumulative effects from lag 0 up to lag 10 days.

All models were adjusted for temporal trend, seasonality, temperature, relative humidity, weekdays and holidays. Degrees of freedom for non-parametric splines were 4-6 per year for trend, 2-3 for temperature and relative humidity (Table S2). For single (lag 0 and 1 day) and cumulative lags (0-10 days), one and multipollutant models were analyzed: 4 one-pollutant, 6 two-pollutant, 4 three-pollutant and 1 four-pollutant model. We analyzed two- and three-pollutant models because of concern of potential artefacts related to the correlation among exposures in a complex four-pollutant model.

The CRI (Jerrett et al., 2013; Thurston et al., 2013) was calculated using estimates from multipollutant models. CRIs from all possible pollutant combinations were compared to each other and with the effect estimates from one-pollutant models. If the one-pollutant effect is as high as the CRI from multipollutant models, this suggests that only one pollutant can represent the complete pollutant mixture in the analyzed data. The same interpretation can be used to compare CRIs among multipollutant models.

The formula of the CRI was: $\exp(\beta'x)$, where β is a p by 1 vector of parameter estimates and x is a p by 1 vector of air pollutants contrasts, then $\beta'x$ was: $\beta_1^* x_1 + \dots + \beta_p^* x_p$ for p air pollutants. The 95% confidence interval (CI) of CRI was defined by: $\exp\{\beta'x \pm 1.96 \sqrt{(x'Cx)}\}$, where C is the p by p covariance matrix of the estimates β .

Air pollution effect estimates were presented as an increase or decrease in the percentage of deaths, and their CI, for a 22.5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ increase in NO₂, a 23.9 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ increase in PM10, a 0.95 ppm increase in CO and a 33.4 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ increase in O₃. These values represent the interquartile range (IQR) of air pollutants. The IQR was chosen to give a similar contrast with equivalent relative increases among all pollutants in the CRI interpretation.

All analyses were performed using R software, version 3.1.2 (R Core Team, 2014).

Results

The mean concentrations of PM₁₀, NO₂, CO and O₃ for the whole period of analysis were 40.8 µg/m³, 51.1 µg/m³, 1.6 ppm and 58.1 µg/m³, respectively. The mean temperature ranged from 8.9°C to 28.9°C and the mean relative humidity from 27.3% to 94.3%. There were among all elderly, on average, 109 deaths per day, of which 45 were for circulatory diseases and 17 for respiratory diseases (Table 1). Spearman correlations among pollutants were lower than 0.7 (Table 2), suggesting the possibility to examine multipollutant models. These correlations were much lower than temporal correlations for single pollutants across sites (Supplementary Material; Table S1).

Table 3 summarizes the estimated change (%) in number of deaths for single lag days (lags 0 and 1) and for cumulative lag days (from lag 0 to lag 10) from one- and four-pollutant models. Figure 1 presents CRI results from all models.

An association between NO₂, PM₁₀, CO and O₃ exposures and total and specific causes of death was found in one-pollutant models, except for O₃ in circulatory deaths (Table 3).

In four-pollutant models, adjusted air pollutant associations with total and respiratory mortality were always lower than those in one-pollutant models. They remained significant for NO₂ (lag 0 to 10) and CO (lags 0 and 1) in total deaths and for CO and O₃ (lag 0 and lag 0 to 10) in respiratory deaths. For circulatory deaths, effect estimates were positive and significant for NO₂ (all lags), CO and O₃ (lag 0) in the four-pollutant model (Table 3).

The results from two- and three-pollutant models were similar to results from four-pollutant models (Supplementary Material; Table S3, Table S4, Figure S1 and Figure S2).

A comparison of CRIs of one- and all two-, three- and four-pollutant models is shown in Figure 1 and Tables 3 and S5 (Supplementary Material). NO₂ accounted for most of the CRI for circulatory deaths. For lag 1 and the cumulative lag 0-10, the CRI of NO₂ was close to the CRI of the four-pollutant model. For lag 0, the CRI of the three-pollutants model with NO₂, CO and O₃ was higher than any single and two-pollutant model. For respiratory deaths, the CRI of multipollutant models was larger than the CRI of the one-pollutant models. The CRI from the two-pollutant model with CO and O₃ represents the largest fraction of the CRI from the four-pollutant model. For non-accidental deaths, the pattern differs per lag. The CRI of the cumulative lag for NO₂ alone is very close to the four-pollutant model. For lag 0 and 1, the CRI of multipollutant models is higher than for any one-pollutant model. For lag 0, a two-pollutant model with CO and O₃ represented most of four-pollutant CRI, whereas for lag 1 the CRI of all two-, three- and four-pollutant models was similar. Overall, the CRI suggests that a single pollutant does not represent the full effect of the mixture.

Discussion

This study suggests that in the elderly living in São Paulo, there was an association of NO₂ with circulatory deaths which was independent from PM₁₀, CO and O₃. Respiratory deaths were mostly associated with CO and O₃, and all pollutants contributed to total deaths. The CRI suggested that a single pollutant does not represent the full effect of the mixture. NO₂ contributed a large fraction of the CRI of the four-pollutant model for circulatory mortality and total mortality for lag 0-10 days.

Comparison with previous multipollutant models

The correlation coefficients between pollutants in this study were lower than 0.7, so that mutually adjusted regression coefficients could probably be estimated without major collinearity issues in the very large dataset from São Paulo. This is illustrated by the fact that the CIs from four-pollutant models increased by only around 50% when compared to one-pollutant models.

Our finding of an association of NO₂ with circulatory and to some extent total mortality independent of the other measured pollutants is in agreement with studies listed in the latest reports from the World Health Organization (WHO) and United States Environmental Protection Agency (US-EPA) (U.S.EPA, 2008; WHO, 2013). These studies found significant associations between NO₂ and all-cause and circulatory mortality in time series studies after adjustment for PM₁₀ (Brook et al., 2007; Chen et al., 2008, 2013, 2012; Chiusolo et al., 2011; Hoek, 2003; Park et al., 2011; Qian et al., 2007; Samoli et al., 2006; Wong et al., 2010), CO (Burnett et al., 2004; Park et al., 2011) or O₃ (Burnett et al., 2004; Chen et al., 2013; Park et al., 2011; Qian et al., 2007; Samoli et al., 2006; Simpson et al., 2005; Wong et al., 2010). Also recent studies showed similar results (Li et al., 2015; Moolgavkar et al., 2013).

Samoli et al. (Samoli et al., 2006) also found that the NO₂ effect adjusted for O₃ or black smoke (BS) was not different from the NO₂ effect in the one-pollutant model, as happened in multipollutant approaches in this present study.

We found an NO₂ independent effect in total (cumulative lags) and circulatory deaths (regardless the lag). However, we need to stress that the independence is from PM₁₀, CO and O₃ and we were not able to adjust for other air pollution markers of traffic exhaust such as Elemental Carbon and ultrafine particles (UFP). According to US-EPA (U.S.EPA, 2008), despite statistically significant associations for total and circulatory mortality found in multicity time series studies, the possible interactions between NO₂ and other pollutants are still unresolved. According to WHO (WHO, 2013), short-term associations with mortality are not confounded by PM₁₀, PM_{2.5} and BS, but the conclusions about UFP are limited due to few studies that assessed this size of particulate.

A recent report from Health Effects Institute (HEI, 2013) listed only five time series studies that analyzed the effect of NO₂ on total mortality after adjustment for UFP. All studies are from Erfurt (Germany) and four of them, that displayed the results for NO₂ from multipollutant models, did not find that the association with NO₂ remained after adjustment for UFP (Breitner et al., 2009; Peters et al., 2009; Stolzel et al., 2003; Wichmann et al., 2000). However, a recent study carried out in Beijing (China) presented a positive association between NO₂ and cardiovascular mortality after adjustment for UFP (Su et al., 2015). Overall, we cannot conclude that NO₂ has direct mortality effects, but the independence from PM₁₀ (and PM_{2.5}) is important for impact assessments of the current air pollution mixture that often rely on PM₁₀ or PM_{2.5} only.

In studies of respiratory mortality, some studies did not find NO₂ effects remained after adjustment for PM₁₀ (Faustini et al., 2013; Park et al., 2011; Qian et al., 2007; Wong et al., 2010), CO (Chen et al., 2010) or O₃ (Park et al., 2011; Wong et al., 2010) in two-pollutant models. Recently, Yang et al. (Yang et al., 2015) presented that there is no remain effect of NO₂ on respiratory mortality in Beijing after adjustment for PM₁₀ and CO in a three-pollutant model.

Cumulative risk index

The CRI has not been calculated before for estimating the combined short-term effects of multiple pollutants on mortality in a time series study. The CRI broadly confirmed the main pollutants identified by interpreting regression coefficients of multipollutant models. The CRI additionally documented that single pollutants did not fully capture the risk of the mixture.

Cohort studies that have calculated a CRI in their analysis also found an independent influence on mortality effects by NO₂ exposure. Jerrett et al. (Jerrett et al., 2013) estimated a CRI for NO₂, O₃ and PM_{2.5} from multipollutant models in a cohort followed between 1982 and 2000 in California. The authors found that a combination of NO₂ and O₃ was sufficient to quantify the joint effects on cardiovascular mortality. The estimated CRI from this mixture was higher than each one-pollutant effect and similar to the CRI from a three-pollutant model. Results from American Cancer Society's Cancer Prevention Study II Cohort (Thurston et al., 2013) showed that the CRI from NO₂ plus PM_{2.5} was higher than each one-pollutant effects for all-cause and cardiovascular mortality.

Calculation of CRI was used in this study as an additional approach to quantify the effect of complex pollution mixtures. Complex correlations between different pollutants can result in unstable effect estimates for single pollutants in multipollutant models (Thurston et al., 2013).

NO₂ and CO are considered markers for traffic and in some studies only one of them are included in analysis. As stated by the Environmental Company of the State of São Paulo in the latest report (CETESB, 2015) in São Paulo metropolitan area, around 98% of CO and 78% of NO₂ in the atmosphere are from vehicular emissions. In this study, both were evaluated in multipollutant models because they represent different patterns of emissions. NO₂ can be emitted or formed in atmosphere, while CO is inert.

In conclusion, NO₂ effect estimates remained positive and significant when adjusted for PM₁₀, CO and O₃ and when the CRIs are estimated. The results suggest that air pollution mixtures represented by NO₂ have an effect on total and circulatory mortality which is independent from CO, PM₁₀ and O₃. The CRI suggested that a single pollutant does not represent the full effect of the mixture. NO₂ contributed a large fraction of the CRI of the four-pollutant model for circulatory mortality and total mortality for lag 0-10 days.

References

- Adamkiewicz, G., Ebel, S., Syring, M., Slater, J., Speizer, F.E., Schwartz, J., Suh, H., Gold, D.R., 2004. Association between air pollution exposure and exhaled nitric oxide in an elderly population. *Thorax* 59, 204–209.
- Anderson, H., Atkinson, R., Bremner, S., Carrington, J., Peacock, J., 2007. Quantitative systematic review of short term associations between ambient air pollution (particulate matter,

ozone, nitrogen dioxide, sulphur dioxide and carbon monoxide), and mortality and morbidity. Department of Health, St George's University of London, London.

Breitner, S., Stolzel, M., Cyrus, J., Pitz, M., Wolke, G., Kreyling, W., Kuchenhoff, H., Heinrich, J., Wichmann, H.-E., Peters, A., 2009. Short-term mortality rates during a decade of improved air quality in Erfurt, Germany. *Environ. Health Perspect.* 117, 448–454. doi:10.1289/ehp.11711

Brook, J.R., Burnett, R.T., Dann, T.F., Cakmak, S., Goldberg, M.S., Fan, X., Wheeler, A.J., 2007. Further interpretation of the acute effect of nitrogen dioxide observed in Canadian time-series studies. *J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol.* 17 Suppl 2. doi:10.1038/sj.jes.7500626

Burnett, R.T., Stieb, D., Brook, J.R., Cakmak, S., Dales, R., Raizenne, M., Vincent, R., Dann, T., 2004. Associations between short-term changes in nitrogen dioxide and mortality in Canadian cities. *Arch. Environ. Health* 59, 228–236. doi:10.3200/AEOH.59.5.228-236

CETESB, 2015. Qualidade do ar no estado de São Paulo 2014. Companhia Ambiental do Estado de São Paulo, São Paulo.

Chen, G., Song, G., Jiang, L., Zhang, Y., Zhao, N., Chen, B., Kan, H., 2008. Short-term effects of ambient gaseous pollutants and particulate matter on daily mortality in Shanghai, China. *J. Occup. Health* 50, 41–47.

Chen, R., Pan, G., Kan, H., Tan, J., Song, W., Wu, Z., Xu, X., Xu, Q., Jiang, C., Chen, B., 2010. Ambient air pollution and daily mortality in Anshan, China: a time-stratified case-crossover analysis. *Sci. Total Environ.* 408, 6086–6091. doi:10.1016/j.scitotenv.2010.09.018

Chen, R., Samoli, E., Wong, C.-M., Huang, W., Wang, Z., Chen, B., Kan, H., 2012. Associations between short-term exposure to nitrogen dioxide and mortality in 17 Chinese cities: the China Air Pollution and Health Effects Study (CAPES). *Environ. Int.* 45, 32–38. doi:10.1016/j.envint.2012.04.008

Chen, R., Wang, X., Meng, X., Hua, J., Zhou, Z., Chen, B., Kan, H., 2013. Communicating air pollution-related health risks to the public: an application of the Air Quality Health Index in Shanghai, China. *Environ. Int.* 51, 168–173. doi:10.1016/j.envint.2012.11.008

Chiusolo, M., Cadum, E., Stafoggia, M., Galassi, C., Berti, G., Faustini, A., Bisanti, L., Vigotti, M.A., Dessi, M.P., Cernigliaro, A., Mallone, S., Pacelli, B., Minerba, S., Simonato, L., Forastiere, F., 2011. Short-Term Effects of Nitrogen Dioxide on Mortality and Susceptibility Factors in 10 Italian Cities: The EpiAir Study. *Environ. Health Perspect.* 119, 1233–1238. doi:10.1289/ehp.1002904

Ezratty, V., Guilloso, G., Neukirch, C., Dehoux, M., Koscielny, S., Bonay, M., Cabanes, P.-A., Samet, J.M., Mure, P., Ropert, L., Tokarek, S., Lambrozo, J., Aubier, M., 2014. Repeated nitrogen dioxide exposures and eosinophilic airway inflammation in asthmatics: a randomized crossover study. *Environ. Health Perspect.* 122, 850–855. doi:10.1289/ehp.1307240

Faustini, A., Stafoggia, M., Colais, P., Berti, G., Bisanti, L., Cadum, E., Cernigliaro, A., Mallone, S., Scarnato, C., Forastiere, F., 2013. Air pollution and multiple acute respiratory outcomes. *Eur. Respir. J.* 42, 304–313. doi:10.1183/09031936.00128712

- Frampton, M.W., Boscia, J., Roberts, N.J.J., Azadniv, M., Torres, A., Cox, C., Morrow, P.E., Nichols, J., Chalupa, D., Frasier, L.M., Gibb, F.R., Speers, D.M., Tsai, Y., Utell, M.J., 2002. Nitrogen dioxide exposure: effects on airway and blood cells. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 282, L155–165.
- Gass, K., Klein, M., Chang, H.H., Flanders, W.D., Strickland, M.J., 2014. Classification and regression trees for epidemiologic research: an air pollution example. *Environ. Health Glob. Access Sci. Source* 13, 17. doi:10.1186/1476-069X-13-17
- Gouveia, N., Fletcher, T., 2000. Time series analysis of air pollution and mortality: effects by cause, age and socioeconomic status. *J. Epidemiol. Community Health* 54, 750–755.
- HEI, 2013. Understanding the Health Effects of Ambient Ultrafine Particles. HEI Review Panel on Ultrafine Particles, HEI Perspectives 3. Health Effects Institute, Boston, MA.
- Hoek, G., 2003. Daily Mortality and Air Pollution in The Netherlands, in: Revised Analyses of Time-Series Studies of Air Pollution and Health - Special Report. Health Effects Institute, Boston, MA, pp. 133–141.
- Jerrett, M., Burnett, R.T., Beckerman, B.S., Turner, M.C., Krewski, D., Thurston, G., Martin, R.V., van Donkelaar, A., Hughes, E., Shi, Y., Gapstur, S.M., Thun, M.J., Pope, C.A. 3rd, 2013. Spatial analysis of air pollution and mortality in California. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 188, 593–599. doi:10.1164/rccm.201303-0609OC
- Li, H., Chen, R., Meng, X., Zhao, Z., Cai, J., Wang, C., Yang, C., Kan, H., 2015. Short-term exposure to ambient air pollution and coronary heart disease mortality in 8 Chinese cities. *Int. J. Cardiol.* 197, 265–270. doi:10.1016/j.ijcard.2015.06.050
- Madsen, C., Durand, K.L., Nafstad, P., Schwarze, P.E., Ronningen, K.S., Haheim, L.L., 2008. Associations between environmental exposures and serum concentrations of Clara cell protein among elderly men in Oslo, Norway. *Environ. Res.* 108, 354–360. doi:10.1016/j.envres.2008.07.017
- Mills, I.C., Atkinson, R.W., Kang, S., Walton, H., Anderson, H.R., 2015. Quantitative systematic review of the associations between short-term exposure to nitrogen dioxide and mortality and hospital admissions. *BMJ Open* 5, e006946. doi:10.1136/bmjopen-2014-006946
- Moolgavkar, S.H., McClellan, R.O., Dewanji, A., Turim, J., Luebeck, E.G., Edwards, M., 2013. Time-series analyses of air pollution and mortality in the United States: a subsampling approach. *Environ. Health Perspect.* 121, 73–78. doi:10.1289/ehp.1104507
- Park, A.K., Hong, Y.C., Kim, H., 2011. Effect of changes in season and temperature on mortality associated with air pollution in Seoul, Korea. *J. Epidemiol. Community Health* 65, 368–375. doi:10.1136/jech.2009.089896
- Peters, A., Breitner, S., Cyrys, J., Stolzel, M., Pitz, M., Wolke, G., Heinrich, J., Kreyling, W., Kuchenhoff, H., Wichmann, H.-E., 2009. The influence of improved air quality on mortality risks in Erfurt, Germany. *Res. Rep. Health Eff. Inst.* 5–77; discussion 79–90.
- Qian, Z., He, Q., Lin, H.-M., Kong, L., Liao, D., Yang, N., Bentley, C.M., Xu, S., 2007. Short-term effects of gaseous pollutants on cause-specific mortality in Wuhan, China. *J. Air Waste Manag. Assoc.* 1995 57, 785–793.

R Core Team, 2014. R: A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.

Samoli, E., Aga, E., Touloumi, G., Nisiotis, K., Forsberg, B., Lefranc, A., Pekkanen, J., Wojtyniak, B., Schindler, C., Niciu, E., Brunstein, R., Dodic Fikfak, M., Schwartz, J., Katsouyanni, K., 2006. Short-term effects of nitrogen dioxide on mortality: an analysis within the APHEA project. *Eur. Respir. J.* 27, 1129–1138. doi:10.1183/09031936.06.00143905

Simpson, R., Williams, G., Petroeschovsky, A., Best, T., Morgan, G., Denison, L., Hinwood, A., Neville, G., Neller, A., 2005. The short-term effects of air pollution on daily mortality in four Australian cities. *Aust. N. Z. J. Public Health* 29, 205–212.

Steenhof, M., Mudway, I.S., Gosens, I., Hoek, G., Godri, K.J., Kelly, F.J., Harrison, R.M., Pieters, R.H.H., Cassee, F.R., Lebret, E., Brunekreef, B.A., Strak, M., Janssen, N.A.H., 2013. Acute nasal pro-inflammatory response to air pollution depends on characteristics other than particle mass concentration or oxidative potential: the RAPTES project. *Occup. Environ. Med.* 70, 341–348. doi:10.1136/oemed-2012-100993

Stolzel, M., Peters, A., Wichmann, E., 2003. Daily Mortality and Fine and Ultrafine Particles in Erfurt, Germany, in: Revised Analyses of Time-Series Studies of Air Pollution and Health - Special Report. Health Effects Institute, Boston, MA, pp. 231–240.

Strak, M., Janssen, N.A.H., Godri, K.J., Gosens, I., Mudway, I.S., Cassee, F.R., Lebret, E., Kelly, F.J., Harrison, R.M., Brunekreef, B., Steenhof, M., Hoek, G., 2012. Respiratory health effects of airborne particulate matter: the role of particle size, composition, and oxidative potential-the RAPTES project. *Environ. Health Perspect.* 120, 1183–1189. doi:10.1289/ehp.1104389

Su, C., Hampel, R., Franck, U., Wiedensohler, A., Cyrys, J., Pan, X., Wichmann, H.-E., Peters, A., Schneider, A., Breitner, S., 2015. Assessing responses of cardiovascular mortality to particulate matter air pollution for pre-, during- and post-2008 Olympics periods. *Environ. Res.* 142, 112–122. doi:10.1016/j.envres.2015.06.025

Thurston, G.D., Ito, K., Lall, R., Burnett, R.T., Turner, M.C., Krewski, D., Shi, Y., Jerrett, M., Gapstur, S.M., Diver, W.R., Pope, C.A.I., 2013. NPACT Study 4. Mortality and Long-Term Exposure to PM_{2.5} and Its Components in the American Cancer Society's Cancer Prevention Study II Cohort. *Res. Rep. Health Eff. Inst.* 177, 127–166.

U.S.EPA, 2008. 2008 Final Report: Integrated Science Assessment for Oxides of Nitrogen - Health Criteria. U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC, EPA/600/R-08/071.

WHO, 2013. Review of Evidence on Health Aspects of Air Pollution—REVIHAAP Project. Technical Report. World Health Organization, Copenhagen.

WHO, 2006. Air Quality Guidelines: Global Update 2005. Particulate Matter, Ozone, Nitrogen Dioxide and Sulfur Dioxide. World Health Organization, Copenhagen.

Wichmann, H.E., Spix, C., Tuch, T., Wolke, G., Peters, A., Heinrich, J., Kreyling, W.G., Heyder, J., 2000. Daily mortality and fine and ultrafine particles in Erfurt, Germany part I: role of particle number and particle mass. *Res. Rep. Health Eff. Inst.* 5–86; discussion 87–94.

Williams, M.L., Atkinson, R.W., Anderson, H.R., Kelly, F.J., 2014. Associations between daily mortality in London and combined oxidant capacity, ozone and nitrogen dioxide. *Air Qual. Atmosphere Health* 7, 407–414. doi:10.1007/s11869-014-0249-8

Winqvist, A., Kirrane, E., Klein, M., Strickland, M., Darrow, L.A., Sarnat, S.E., Gass, K., Mulholland, J., Russell, A., Tolbert, P., 2014. Joint effects of ambient air pollutants on pediatric asthma emergency department visits in Atlanta, 1998-2004. *Epidemiol. Camb. Mass* 25, 666–673. doi:10.1097/EDE.0000000000000146

Wong, C.M., Vichit-Vadakan, N., Vajanapoom, N., Ostro, B., Thach, T.Q., Chau, P.Y.K., Chan, E.K.P., Chung, R.Y.N., Ou, C.Q., Yang, L., Peiris, J.S.M., Thomas, G.N., Lam, T.H., Wong, T.W., Hedley, A.J., Kan, H., Chen, B., Zhao, N., London, S.J., Song, G., Chen, G., Zhang, Y., Jiang, L., Qian, Z., He, Q., Lin, H.M., Kong, L., Zhou, D., Liang, S., Zhu, Z., Liao, D., Liu, W., Bentley, C.M., Dan, J., Wang, B., Yang, N., Xu, S., Gong, J., Wei, H., Sun, H., Qin, Z., 2010. Part 5. Public health and air pollution in Asia (PAPA): a combined analysis of four studies of air pollution and mortality. *Res. Rep. Health Eff. Inst.*

Yang, Y., Cao, Y., Li, W., Li, R., Wang, M., Wu, Z., Xu, Q., 2015. Multi-site time series analysis of acute effects of multiple air pollutants on respiratory mortality: a population-based study in Beijing, China. *Sci. Total Environ.* 508, 178–187. doi:10.1016/j.scitotenv.2014.11.070

Table 1. Daily summary statistics of air pollutants, climatic variables and number of deaths among elderly.

	Daily measures					
	Minimum	1 st Q	Median	Mean	3 rd Q	Maximum
Environment variables						
PM10 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) ^a	4.6	26.5	37.1	40.8	50.4	158.7
NO ₂ ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) ^a	9.2	38.4	48.2	51.1	60.9	150.5
CO (ppm) ^a	0.4	1.0	1.4	1.6	2.0	8.6
O ₃ ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) ^a	4.8	39.8	54.3	58.1	73.2	197.0
Mean Temperature (°C)	8.9	18.5	21.1	20.8	23.4	28.9
Mean Air Humidity (%)	27.3	66.9	74.0	72.7	79.9	94.3
Deaths (n)						
Non-accidental	59.0	96.0	108.0	109.1	121.0	178.0
Circulatory	19.0	39.0	45.0	45.2	51.0	84.0
Respiratory	3.0	13.0	17.0	17.0	20.0	42.0

^a24-hour average for NO₂ and PM10, 8-hour maximum for CO and O₃.

1stQ: first quartile; 3rdQ: third quartile.

Table 2. Spearman correlations among single lag air pollutant concentrations^a.

Air pollutants	NO ₂	PM10	CO	O ₃
NO ₂	1			
PM10	0.68	1		
CO	0.60	0.65	1	
O ₃	0.22	0.35	0.04	1

^a24-hour average for NO₂ and PM10, 8-hour maximum for CO and O₃.

Table 3. Percent change^a in number of deaths associated with NO₂, PM₁₀, CO and O₃ in one- and four-pollutant models.

Deaths	Percent change (CI)		
	Lag 0	Lag 1	Lag 0 to 10
Non-accidental			
NO ₂ *	0.91 (0.47, 1.35)	1.13 (0.69, 1.57)	3.53 (2.52, 4.54)
NO ₂ **	0.25 (-0.42, 0.92)	0.25 (-0.41, 0.9)	2.57 (0.94, 4.22)
PM ₁₀ *	0.89 (0.47, 1.31)	1.29 (0.85, 1.72)	3.01 (2.06, 3.97)
PM ₁₀ **	-0.23 (-0.99, 0.52)	0.58 (-0.18, 1.34)	1.14 (-0.51, 2.83)
CO *	1.02 (0.65, 1.40)	0.99 (0.61, 1.37)	2.17 (1.22, 3.12)
CO **	0.95 (0.44, 1.46)	0.51 (0.00, 1.02)	0.00 (-1.28, 1.29)
O ₃ *	0.70 (0.26, 1.13)	0.81 (0.38, 1.25)	1.93 (0.96, 2.90)
O ₃ **	0.51 (-0.02, 1.04)	0.31 (-0.22, 0.84)	0.02 (-1.24, 1.30)
Circulatory			
NO ₂ *	0.69 (0.01, 1.37)	0.95 (0.24, 1.66)	3.65 (2.07, 5.26)
NO ₂ **	1.10 (0.07, 2.13)	1.28 (0.26, 2.31)	3.63 (1.09, 6.23)
PM ₁₀ *	0.02 (-0.64, 0.69)	0.39 (-0.34, 1.12)	2.63 (1.13, 4.16)
PM ₁₀ **	-2.23 (-3.40, -1.06)	-0.95 (-2.14, 0.23)	0.31 (-2.20, 2.89)
CO *	0.80 (0.22, 1.39)	0.27 (-0.34, 0.87)	2.1 (0.66, 3.56)
CO **	1.38 (0.60, 2.17)	0.13 (-0.64, 0.91)	0.12 (-1.81, 2.09)
O ₃ *	0.50 (-0.18, 1.19)	0.66 (-0.06, 1.39)	1.56 (-0.03, 3.16)
O ₃ **	0.94 (0.11, 1.76)	0.60 (-0.23, 1.44)	-0.22 (-2.20, 1.81)
Respiratory			
NO ₂ *	2.74 (1.59, 3.90)	1.51 (0.23, 2.79)	7.79 (5.24, 10.4)
NO ₂ **	0.55 (-1.12, 2.22)	-0.04 (-1.69, 1.62)	-0.24 (-4.12, 3.80)

PM10 *	3.18 (1.98, 4.37)	2.35 (0.98, 3.73)	8.68 (6.24, 11.17)
PM10 **	0.74 (-1.18, 2.66)	1.36 (-0.56, 3.29)	3.73 (-0.36, 7.98)
CO *	2.42 (1.40, 3.46)	1.58 (0.50, 2.67)	7.44 (5.05, 9.88)
CO **	1.68 (0.38, 2.99)	1.12 (-0.18, 2.43)	4.20 (1.00, 7.51)
O ₃ *	2.75 (1.56, 3.95)	1.49 (0.02, 2.97)	7.09 (4.56, 9.68)
O ₃ **	2.06 (0.68, 3.44)	1.24 (-0.34, 2.82)	4.08 (0.89, 7.37)

^aAssociated with a 22.5 µg/m³ increase in NO₂, 23.9 µg/m³ in PM10, 0.95 ppm in CO and 33.4 µg/m³ in O₃ (IQR). *One-pollutant model. **Four-pollutant model.

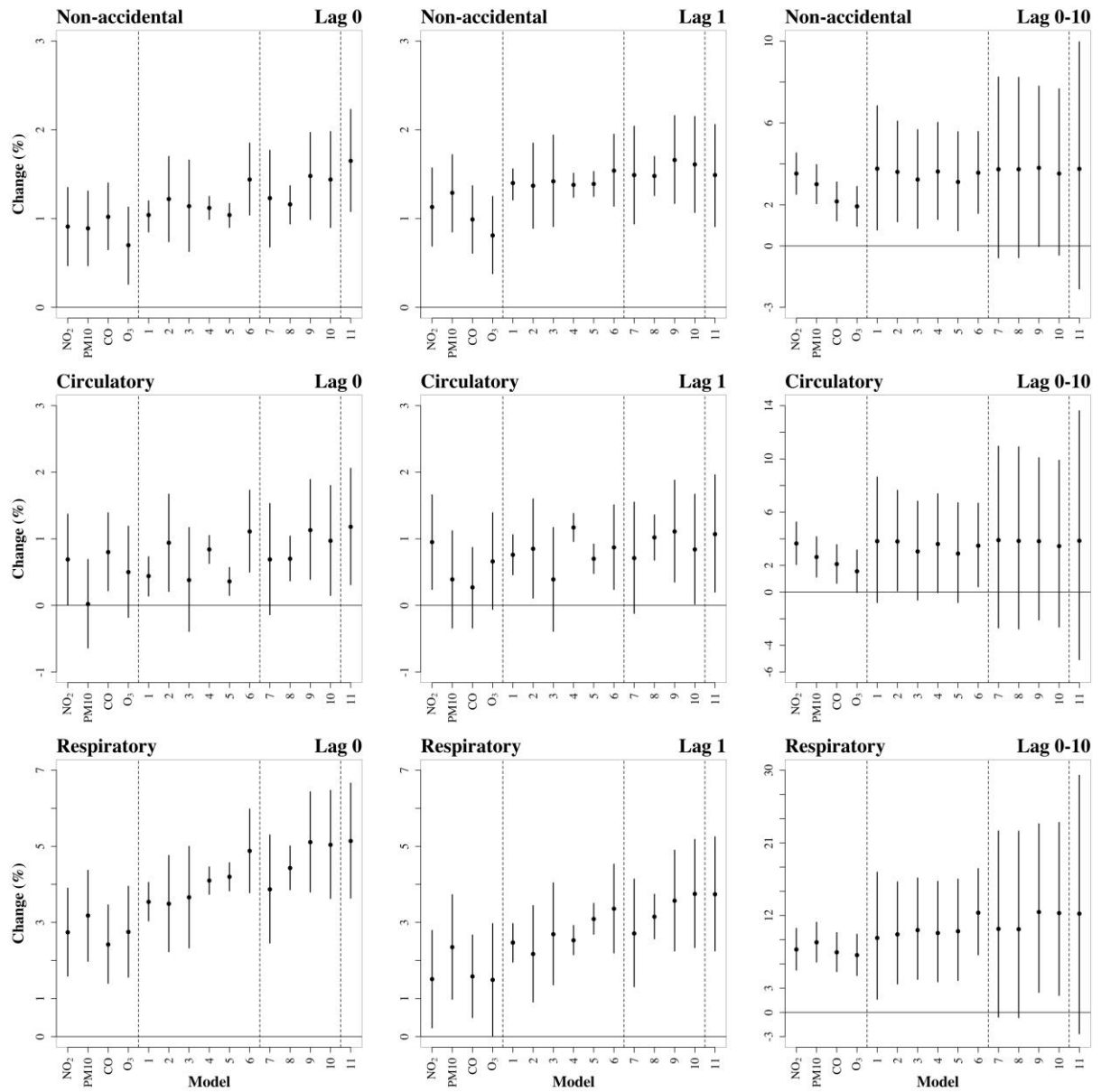


Figure 1. Percent change and 95% confidence interval^a in number of all, circulatory and respiratory deaths associated with NO₂, PM10, CO and O₃ in one-pollutant and CRI models.

^aAssociated with a 22.5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ increase in NO₂, 23.9 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ in PM10, 0.95 ppm in CO and 33.4 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ in O₃ (IQR).

CRI Models = 1: NO₂ + PM10, 2: NO₂ + CO, 3: PM10 + CO, 4: NO₂ + O₃, 5: PM10 + O₃, 6: CO + O₃, 7: NO₂ + PM10 + CO, 8: NO₂ + PM10 + O₃, 9: NO₂ + CO + O₃, 10: PM10 + CO + O₃, 11: NO₂ + PM10 + CO + O₃.

Supplemental Material

Table S1. Spearman correlations of PM10, CO and NO₂ concentrations^a among monitoring sites.

Sites	Cerqueira César	Ibirapuera	Parque Dom Pedro II	Mooca	Santana	Pinheiros
PM10						
Cerqueira César	1.00			-	-	-
Ibirapuera	0.90	1.00		-	-	-
Parque Dom Pedro II	0.90	0.90	1.00	-	-	-
CO						
Cerqueira César	1.00			-	-	-
Ibirapuera	0.82	1.00		-	-	-
Parque Dom Pedro II	0.84	0.80	1.00	-	-	-
NO ₂						
Cerqueira César	1.00			-	-	-
Ibirapuera	0.80	1.00		-	-	-
O ₃						
Ibirapuera	-	1.00				
Parque Dom Pedro II	-	0.66	1.00			
Mooca	-	0.76	0.66	1.00		
Santana	-	0.72	0.57	0.65	1.00	
Pinheiros	-	0.71	0.58	0.62	0.54	1.00

^a24-hour average for NO₂ and PM10, 8-hour maximum for CO and O₃.

Table S2. Details of models adjustment for trend, seasonality, temperature and air humidity.

Deaths	Variables				
	Trend and seasonality – Spline	Temperature – Mean temperature		Relative humidity – Mean relative Humidity	
	df/year	Lag	df	Lag	df
Non-accidental	6	3	3	3	2
Circulatory	6	5	3	3	3
Cerebrovascular	4	5	3	3	3
Respiratory	5	3	3	3	2
Chronic respiratory	5	3	3	3	2
Cancer	4	5	2	3	2

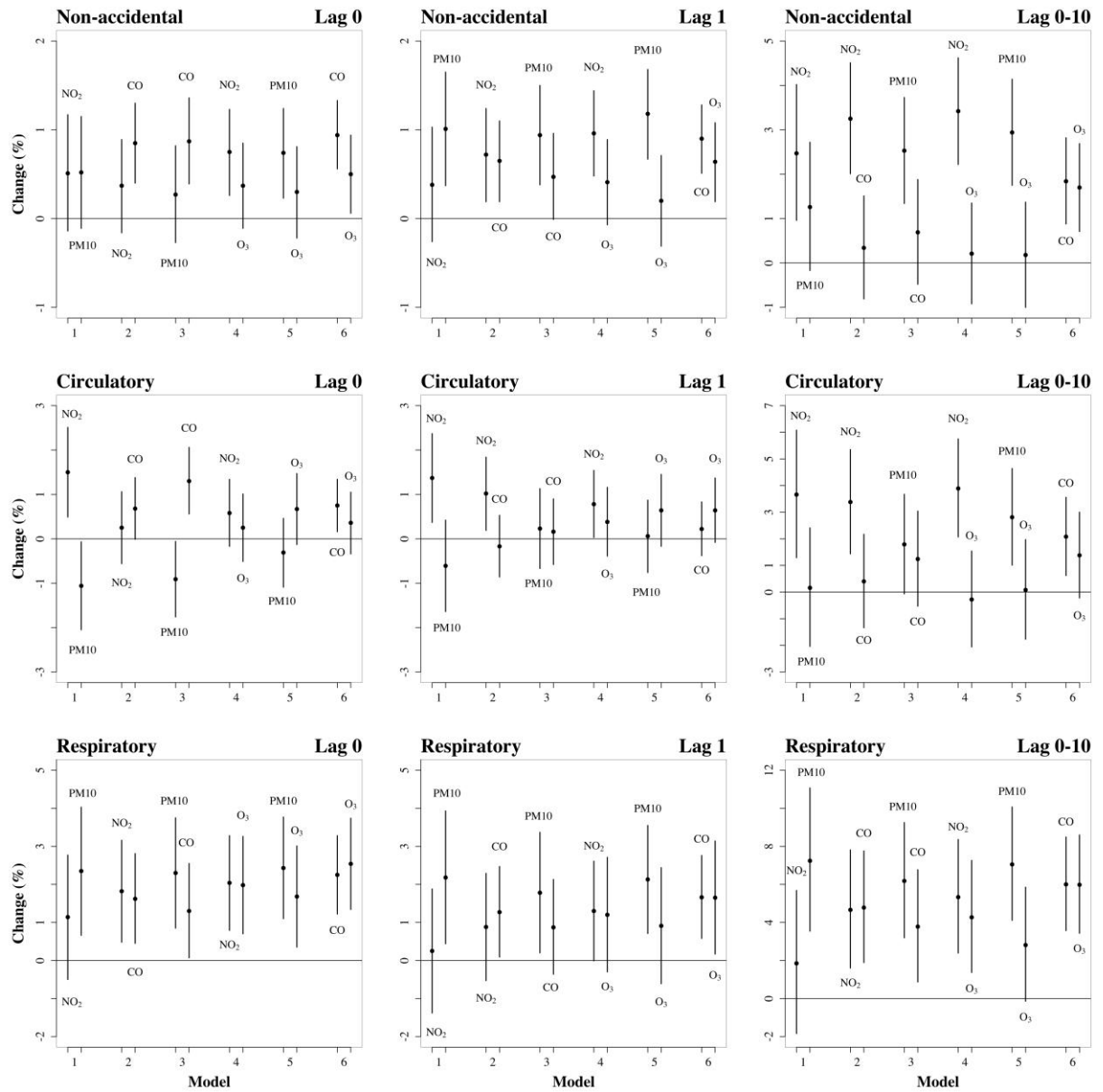


Figure S1. Percent change and 95% confidence interval^a in number of all, circulatory and respiratory deaths associated with NO₂, PM10, CO and O₃ in two-pollutant models.

^aAssociated with a 22.5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ increase in NO₂, 23.9 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ in PM10, 0.95 ppm in CO and 33.4 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ in O₃ (IQR). Models = 1: NO₂ and PM10, 2: NO₂ and CO, 3: PM10 and CO, 4: NO₂ and O₃, 5: PM10 and O₃, 6: CO and O₃.

Table S3. Percent change (95% confidence interval)^a in number of all, circulatory and respiratory deaths associated with NO₂, PM10, CO and O₃ in two-pollutant models.

Deaths	Percent change (CI)		
	Lag 0	Lag 1	Lag 0 to 10
Non-accidental			
NO ₂	0.51 (-0.14, 1.17)	0.38 (-0.26, 1.03)	2.47 (0.96, 4.02)
PM10	0.52 (-0.11, 1.15)	1.01 (0.37, 1.65)	1.26 (-0.17, 2.72)
NO ₂	0.37 (-0.16, 0.89)	0.72 (0.19, 1.24)	3.25 (2.01, 4.51)
CO	0.85 (0.40, 1.3)	0.65 (0.19, 1.10)	0.34 (-0.81, 1.51)
PM10	0.27 (-0.27, 0.82)	0.94 (0.38, 1.50)	2.53 (1.34, 3.73)
CO	0.87 (0.39, 1.36)	0.47 (-0.01, 0.96)	0.69 (-0.48, 1.88)
NO ₂	0.75 (0.26, 1.23)	0.96 (0.48, 1.44)	3.42 (2.22, 4.62)
O ₃	0.37 (-0.11, 0.85)	0.41 (-0.07, 0.89)	0.21 (-0.92, 1.35)
PM10	0.74 (0.23, 1.24)	1.18 (0.67, 1.68)	2.94 (1.75, 4.14)
O ₃	0.30 (-0.22, 0.81)	0.2 (-0.31, 0.71)	0.18 (-1.00, 1.37)
CO	0.94 (0.56, 1.33)	0.9 (0.51, 1.28)	1.84 (0.88, 2.82)
O ₃	0.50 (0.06, 0.94)	0.64 (0.19, 1.08)	1.70 (0.71, 2.69)
Circulatory			
NO ₂	1.50 (0.49, 2.51)	1.37 (0.37, 2.37)	3.66 (1.29, 6.08)
PM10	-1.06 (-2.05, -0.07)	-0.61 (-1.64, 0.42)	0.16 (-2.04, 2.41)
NO ₂	0.25 (-0.56, 1.06)	1.02 (0.19, 1.84)	3.38 (1.44, 5.35)
CO	0.68 (-0.01, 1.38)	-0.17 (-0.86, 0.53)	0.4 (-1.34, 2.17)
PM10	-0.91 (-1.76, -0.06)	0.23 (-0.67, 1.13)	1.79 (-0.07, 3.67)
CO	1.30 (0.56, 2.06)	0.16 (-0.58, 0.9)	1.24 (-0.53, 3.04)

NO ₂	0.58 (-0.17, 1.34)	0.78 (0.03, 1.54)	3.89 (2.07, 5.75)
O ₃	0.25 (-0.51, 1.01)	0.38 (-0.39, 1.16)	-0.28 (-2.06, 1.54)
PM10	-0.31 (-1.09, 0.46)	0.06 (-0.76, 0.87)	2.81 (1.01, 4.64)
O ₃	0.67 (-0.13, 1.47)	0.64 (-0.17, 1.45)	0.08 (-1.77, 1.97)
CO	0.75 (0.16, 1.34)	0.22 (-0.38, 0.83)	2.08 (0.62, 3.56)
O ₃	0.36 (-0.34, 1.05)	0.64 (-0.08, 1.37)	1.38 (-0.22, 3.00)
Respiratory			
NO ₂	1.14 (-0.50, 2.77)	0.25 (-1.38, 1.88)	1.85 (-1.84, 5.68)
PM10	2.35 (0.66, 4.03)	2.18 (0.44, 3.93)	7.24 (3.54, 11.07)
NO ₂	1.82 (0.48, 3.16)	0.88 (-0.53, 2.29)	4.66 (1.60, 7.81)
CO	1.62 (0.45, 2.81)	1.27 (0.09, 2.47)	4.78 (1.89, 7.76)
PM10	2.3 (0.85, 3.75)	1.78 (0.20, 3.37)	6.18 (3.19, 9.25)
CO	1.3 (0.07, 2.55)	0.87 (-0.36, 2.13)	3.78 (0.87, 6.77)
NO ₂	2.04 (0.79, 3.28)	1.3 (-0.01, 2.61)	5.33 (2.39, 8.36)
O ₃	1.98 (0.70, 3.26)	1.2 (-0.3, 2.71)	4.27 (1.37, 7.26)
PM10	2.43 (1.1, 3.77)	2.13 (0.71, 3.55)	7.05 (4.11, 10.07)
O ₃	1.68 (0.35, 3.01)	0.91 (-0.61, 2.44)	2.81 (-0.14, 5.85)
CO	2.25 (1.22, 3.28)	1.66 (0.58, 2.76)	6.00 (3.57, 8.49)
O ₃	2.54 (1.34, 3.74)	1.65 (0.17, 3.14)	5.98 (3.43, 8.60)

^aAssociated with a 22.5 µg/m³ increase in NO₂, 23.9 µg/m³ in PM10, 0.95 ppm in CO and 33.4 µg/m³ in O₃ (IQR).

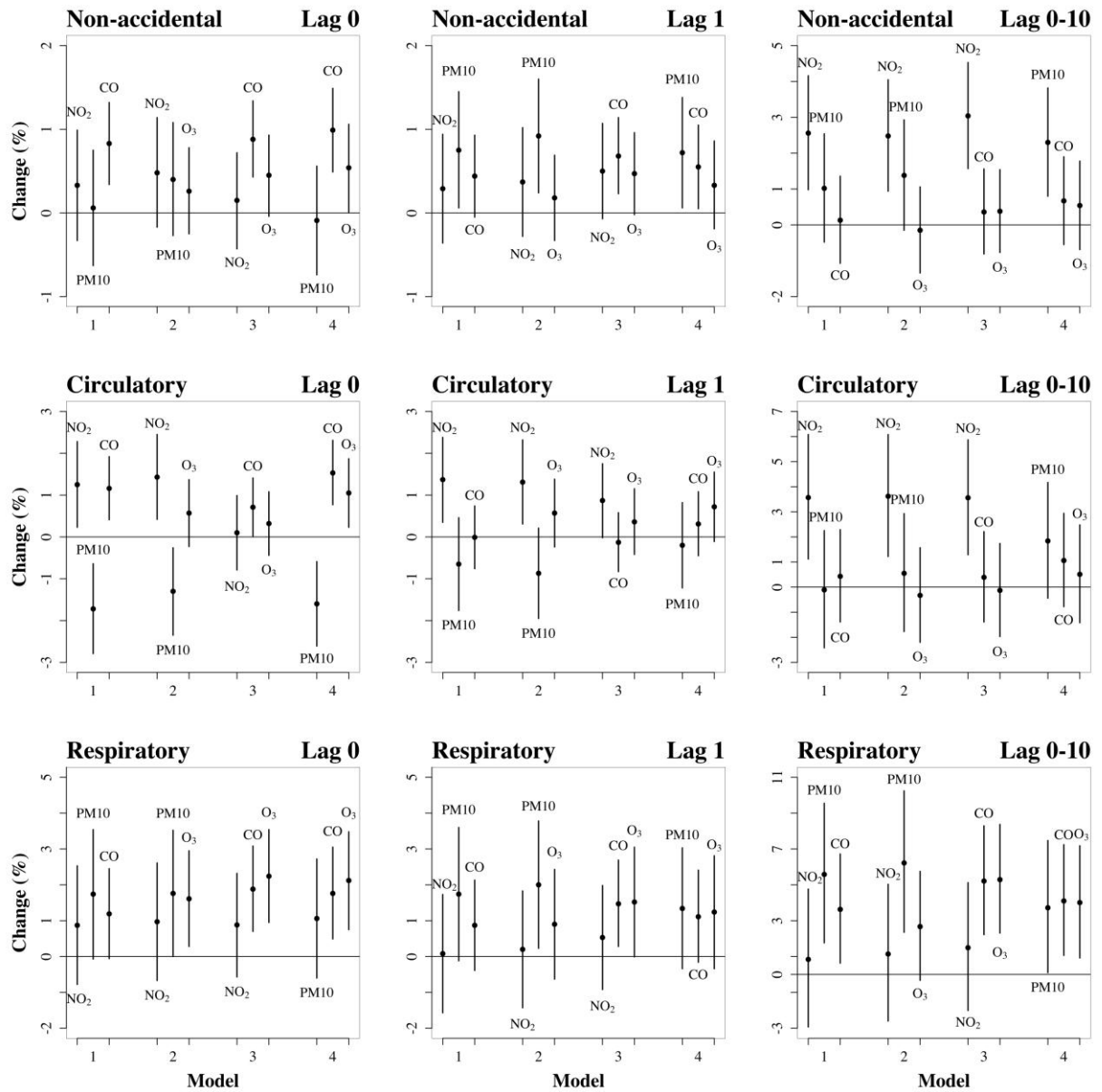


Figure S2. Percent change and 95% confidence interval^a in number of all, circulatory and respiratory deaths associated with NO₂, PM10, CO and O₃ in three-pollutant models.

^aAssociated with a 22.5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ increase in NO₂, 23.9 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ in PM10, 0.95 ppm in CO and 33.4 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ in O₃ (IQR). Models = 1: NO₂, PM10 and CO, 2: NO₂, PM10 and O₃, 3: NO₂, CO and O₃, 4: PM10, CO and O₃.

Table S4. Percent change (95% confidence interval)^a in number of all, circulatory and respiratory deaths associated with NO₂, PM10, CO and O₃ in three-pollutant models.

Deaths	Percent change (CI)		
	Lag 0	Lag 1	Lag 0 to 10
Non-accidental			
NO ₂	0.33 (-0.33, 0.99)	0.29 (-0.36, 0.94)	2.56 (0.98, 4.16)
PM10	0.06 (-0.63, 0.75)	0.75 (0.06, 1.45)	1.02 (-0.48, 2.54)
CO	0.83 (0.34, 1.32)	0.44 (-0.05, 0.93)	0.13 (-1.07, 1.36)
NO ₂	0.48 (-0.17, 1.14)	0.37 (-0.28, 1.02)	2.48 (0.94, 4.05)
PM10	0.40 (-0.27, 1.08)	0.92 (0.24, 1.60)	1.38 (-0.15, 2.93)
O ₃	0.26 (-0.25, 0.78)	0.18 (-0.33, 0.69)	-0.15 (-1.34, 1.06)
NO ₂	0.15 (-0.43, 0.72)	0.50 (-0.07, 1.07)	3.04 (1.57, 4.53)
CO	0.88 (0.43, 1.34)	0.68 (0.23, 1.14)	0.36 (-0.81, 1.56)
O ₃	0.45 (-0.04, 0.93)	0.47 (-0.02, 0.96)	0.38 (-0.77, 1.54)
PM10	-0.09 (-0.74, 0.56)	0.72 (0.06, 1.38)	2.30 (0.80, 3.82)
CO	0.99 (0.49, 1.49)	0.55 (0.05, 1.05)	0.67 (-0.55, 1.90)
O ₃	0.54 (0.01, 1.06)	0.33 (-0.19, 0.86)	0.54 (-0.69, 1.78)
Circulatory			
NO ₂	1.25 (0.23, 2.28)	1.37 (0.35, 2.38)	3.57 (1.12, 6.08)
PM10	-1.72 (-2.79, -0.64)	-0.65 (-1.76, 0.46)	-0.11 (-2.42, 2.25)
CO	1.16 (0.41, 1.92)	-0.01 (-0.76, 0.74)	0.43 (-1.39, 2.29)
NO ₂	1.43 (0.42, 2.45)	1.31 (0.31, 2.32)	3.62 (1.22, 6.08)
PM10	-1.30 (-2.35, -0.26)	-0.87 (-1.95, 0.21)	0.55 (-1.77, 2.93)
O ₃	0.57 (-0.23, 1.37)	0.57 (-0.24, 1.38)	-0.33 (-2.2, 1.57)
NO ₂	0.10 (-0.79, 0.99)	0.87 (-0.02, 1.75)	3.56 (1.29, 5.87)
CO	0.71 (0.02, 1.41)	-0.13 (-0.83, 0.58)	0.39 (-1.39, 2.21)
O ₃	0.32 (-0.44, 1.08)	0.36 (-0.42, 1.15)	-0.13 (-1.97, 1.74)
PM10	-1.60 (-2.61, -0.59)	-0.20 (-1.22, 0.82)	1.84 (-0.44, 4.17)

CO	1.53 (0.77, 2.31)	0.31 (-0.45, 1.08)	1.06 (-0.78, 2.94)
O ₃	1.05 (0.23, 1.87)	0.72 (-0.11, 1.55)	0.51 (-1.42, 2.48)
Respiratory			
NO ₂	0.87 (-0.78, 2.53)	0.08 (-1.57, 1.73)	0.84 (-2.93, 4.76)
PM10	1.74 (-0.07, 3.54)	1.74 (-0.12, 3.60)	5.58 (1.76, 9.55)
CO	1.19 (-0.06, 2.45)	0.87 (-0.39, 2.13)	3.63 (0.63, 6.72)
NO ₂	0.97 (-0.67, 2.61)	0.20 (-1.43, 1.83)	1.14 (-2.60, 5.03)
PM10	1.76 (0.00, 3.52)	2.00 (0.23, 3.78)	6.22 (2.35, 10.24)
O ₃	1.61 (0.28, 2.95)	0.90 (-0.63, 2.43)	2.67 (-0.33, 5.75)
NO ₂	0.88 (-0.57, 2.32)	0.53 (-0.92, 1.98)	1.49 (-2.01, 5.12)
CO	1.88 (0.70, 3.08)	1.47 (0.28, 2.69)	5.21 (2.22, 8.29)
O ₃	2.24 (0.95, 3.54)	1.52 (-0.01, 3.05)	5.29 (2.31, 8.37)
PM10	1.06 (-0.6, 2.72)	1.34 (-0.34, 3.03)	3.72 (0.10, 7.47)
CO	1.76 (0.49, 3.05)	1.11 (-0.16, 2.41)	4.10 (1.06, 7.24)
O ₃	2.12 (0.75, 3.48)	1.24 (-0.34, 2.81)	4.01 (0.92, 7.18)

^aAssociated with a 22.5 µg/m³ increase in NO₂, 23.9 µg/m³ in PM10, 0.95 ppm in CO and 33.4 µg/m³ in O₃ (IQR).

Table S5. Percent change (95% confidence interval)^a in number of all, circulatory and respiratory deaths associated with NO₂, PM10, CO and O₃ from cumulative risk index^b models.

Models	Percent change (CI)		
	Lag 0	Lag 1	Lag 0 to 10
Non-accidental			
NO ₂ + PM10	1.04 (0.85, 1.20)	1.40 (1.21, 1.56)	3.77 (0.78, 6.84)
NO ₂ + CO	1.22 (0.74, 1.70)	1.37 (0.89, 1.85)	3.61 (1.18, 6.09)
PM10 + CO	1.14 (0.63, 1.66)	1.42 (0.91, 1.94)	3.24 (0.86, 5.67)
NO ₂ + O ₃	1.12 (0.99, 1.25)	1.38 (1.24, 1.51)	3.63 (1.29, 6.03)
PM10 + O ₃	1.04 (0.90, 1.17)	1.39 (1.25, 1.53)	3.12 (0.74, 5.57)
CO + O ₃	1.44 (1.04, 1.85)	1.54 (1.14, 1.95)	3.57 (1.59, 5.58)
NO ₂ + PM10 + CO	1.23 (0.68, 1.77)	1.49 (0.94, 2.04)	3.74 (-0.58, 8.25)
NO ₂ + PM10+ O ₃	1.16 (0.94, 1.37)	1.48 (1.26, 1.7)	3.74 (-0.57, 8.23)
NO ₂ + CO + O ₃	1.48 (0.99, 1.97)	1.66 (1.17, 2.16)	3.81 (-0.03, 7.80)
PM10 + CO + O ₃	1.44 (0.90, 1.98)	1.61 (1.07, 2.15)	3.53 (-0.45, 7.67)
NO ₂ + PM10 + CO + O ₃	1.65 (1.08, 2.23)	1.49 (0.91, 2.06)	3.76 (-2.10, 9.96)
Circulatory			
NO ₂ + PM10	0.44 (0.14, 0.73)	0.76 (0.46, 1.06)	3.82 (-0.78, 8.64)
NO ₂ + CO	0.94 (0.21, 1.67)	0.85 (0.11, 1.6)	3.8 (0.09, 7.64)
PM10 + CO	0.38 (-0.39, 1.17)	0.39 (-0.39, 1.17)	3.05 (-0.60, 6.82)
NO ₂ + O ₃	0.84 (0.63, 1.05)	1.17 (0.96, 1.38)	3.61 (-0.04, 7.38)
PM10 + O ₃	0.36 (0.15, 0.57)	0.7 (0.48, 0.92)	2.89 (-0.78, 6.70)
CO + O ₃	1.11 (0.50, 1.73)	0.87 (0.24, 1.51)	3.48 (0.40, 6.67)
NO ₂ + PM10 + CO	0.69 (-0.14, 1.53)	0.71 (-0.12, 1.55)	3.9 (-2.69, 10.95)
NO ₂ + PM10+ O ₃	0.70 (0.37, 1.04)	1.02 (0.68, 1.36)	3.84 (-2.77, 10.90)
NO ₂ + CO + O ₃	1.13 (0.39, 1.89)	1.11 (0.35, 1.88)	3.82 (-2.09, 10.09)
PM10 + CO + O ₃	0.97 (0.15, 1.80)	0.84 (0.02, 1.67)	3.45 (-2.62, 9.90)
NO ₂ + PM10 + CO + O ₃	1.18 (0.31, 2.06)	1.07 (0.20, 1.96)	3.85 (-5.07, 13.61)
Respiratory			
NO ₂ + PM10	3.54 (3.04, 4.05)	2.47 (1.96, 2.97)	9.22 (1.63, 17.37)

NO ₂ + CO	3.49 (2.23, 4.76)	2.17 (0.91, 3.44)	9.66 (3.52, 16.17)
PM ₁₀ + CO	3.66 (2.33, 5.00)	2.69 (1.36, 4.04)	10.19 (4.09, 16.65)
NO ₂ + O ₃	4.10 (3.74, 4.46)	2.53 (2.15, 2.92)	9.83 (3.79, 16.23)
PM ₁₀ + O ₃	4.20 (3.83, 4.57)	3.09 (2.69, 3.50)	10.05 (3.96, 16.51)
CO + O ₃	4.88 (3.78, 5.98)	3.36 (2.20, 4.53)	12.34 (7.12, 17.81)
NO ₂ + PM ₁₀ + CO	3.87 (2.46, 5.3)	2.71 (1.31, 4.14)	10.34 (-0.59, 22.48)
NO ₂ + PM ₁₀ + O ₃	4.43 (3.86, 5.01)	3.15 (2.57, 3.74)	10.30 (-0.64, 22.44)
NO ₂ + CO + O ₃	5.11 (3.80, 6.43)	3.57 (2.25, 4.90)	12.43 (2.48, 23.36)
PM ₁₀ + CO + O ₃	5.04 (3.63, 6.47)	3.75 (2.34, 5.18)	12.30 (2.09, 23.53)
NO ₂ + PM ₁₀ + CO + O ₃	5.14 (3.64, 6.66)	3.74 (2.25, 5.25)	12.23 (-2.65, 29.38)

^bAssociated with a 22.5 µg/m³ increase in NO₂, 23.9 µg/m³ in PM₁₀, 0.95 ppm in CO and 33.4 µg/m³ in O₃ (IQR). ^bCumulative risk index (Jerrett et al., 2013; Thurston et al., 2013).

References

Jerrett, M., Burnett, R.T., Beckerman, B.S., Turner, M.C., Krewski, D., Thurston, G., Martin, R.V., van Donkelaar, A., Hughes, E., Shi, Y., Gapstur, S.M., Thun, M.J., Pope, C.A. 3rd, 2013. Spatial analysis of air pollution and mortality in California. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 188, 593–599. doi:10.1164/rccm.201303-0609OC.

Thurston, G.D., Ito, K., Lall, R., Burnett, R.T., Turner, M.C., Krewski, D., Shi, Y., Jerrett, M., Gapstur, S.M., Diver, W.R., Pope, C.A.I., 2013. NPACT Study 4. Mortality and Long-Term Exposure to PM_{2.5} and Its Components in the American Cancer Society's Cancer Prevention Study II Cohort. *Res. Rep. Health Eff. Inst.* 177, 127–166.

CONCLUSÕES

A presente tese avaliou os efeitos da exposição de curto prazo à poluição do ar nas mortes diárias de idosos residentes na cidade de São Paulo, Brasil, de 2000 a 2011. Como principais inovações utilizadas na análise da série temporal estão: (1) a avaliação da presença do efeito de colheita relacionado à exposição de curto prazo ao NO_2 e CO ; (2) a estimação dos efeitos cumulativos relacionados à exposição de curto prazo à poluição do ar considerando longas estruturas de defasagem em modelos uni e multipoluentes; (3) a estimação do efeito devido a exposição de curto prazo ao NO_2 em modelos multipoluentes, considerando outros poluentes atmosféricos relacionados ao tráfego de veículos diferentes do PM ; (4) a estimação do efeito combinado de misturas complexas de poluentes atmosféricos em séries temporais de mortalidade; e (5) a utilização de dados do Brasil / América Latina para a realização de todas as análises citadas com a utilização dos DLMS.

Encontrou-se evidência do efeito de colheita até 30 dias de defasagem para as mortes não acidentais e circulatórias mas não para as mortes por doenças cerebrovasculares, respiratórias e neoplasias. Aparentemente, o efeito cumulativo da exposição à poluição do ar em São Paulo transfere a mortalidade por doenças circulatórias para outras causas de morte, já que não está relacionado com as mortes não acidentais. Como os resultados são diferentes dos reportados para países da Europa ou América do Norte, especula-se que os diferentes padrões de mortalidade e morbidade no Brasil, assim como diferentes políticas de prevenção e tratamento de saúde, possam influenciar o nível de fragilidade da população brasileira e explicar a presença do efeito de colheita inferior a 30 dias. Avaliando-se os resultados provenientes dos modelos multipoluentes, encontrou-se efeito remanescente da exposição ao NO_2 quando ajustado por PM_{10} , CO e O_3 e quando os CRIs foram estimados. Os resultados sugerem que a mistura poluente representada pelo NO_2 tem um efeito nas mortes não acidentais e circulatórias que é independente do PM_{10} , CO e O_3 . O CRI sugere que somente 1 poluente atmosférico não representa o efeito total da mistura avaliada, porém o NO_2 contribui com a maior parcela do CRI nas mortes por doenças circulatórias.

Os resultados desta tese indicam que a exposição de curto prazo à poluição do ar está associada com o aumento no número diário de mortes de idosos residentes em São Paulo. As conclusões sugerem que os achados devem ser incorporados às discussões sobre as políticas de saúde pública e meio ambiente relacionadas à poluição do ar. Outros estudos avaliando o efeito de colheita e efeitos combinados de vários poluentes atmosféricos são necessários em outras cidades do Brasil.

REFERÊNCIAS

- ADAM, M. *et al.* Modifying Effect of a Common Polymorphism in the Interleukin-6 Promoter on the Relationship between Long-Term Exposure to Traffic-Related Particulate Matter and Heart Rate Variability. *PloS one*, PMID: 25133672 PMCID: PMC4136824, v. 9, n. 8, 2014.
- ANDERSON, H. *et al.* *Quantitative systematic review of short term associations between ambient air pollution (particulate matter, ozone, nitrogen dioxide, sulphur dioxide and carbon monoxide), and mortality and morbidity.* . London: Department of Health, St George's University of London, 2007. Disponível em: <<https://www.gov.uk/government/publications/quantitative-systematic-review-of-short-term-associations-between-ambient-air-pollution-particulate-matter-ozone-nitrogen-dioxide-sulphur-dioxide-and-carbon-monoxide-and-mortality-and-morbidity>>. Acesso em: 10 jun. 2015.
- ANDERSON, H. R. *et al.* Health effects of an air pollution episode in London, December 1991. *Thorax*, PMID: 8553276 PMCID: PMC475092, v. 50, n. 11, p. 1188–1193, nov. 1995.
- ARAUJO, J. A.; NEL, A. E. Particulate matter and atherosclerosis: role of particle size, composition and oxidative stress. *Particle and fibre toxicology*, PMID: 19761620 PMCID: PMC2761850, v. 6, 2009.
- ARMSTRONG, B. Models for the relationship between ambient temperature and daily mortality. *Epidemiology*, PMID: 17028505, v. 17, n. 6, p. 624–631, nov. 2006.
- ATKINSON, R. W. *et al.* Epidemiological time series studies of PM_{2.5} and daily mortality and hospital admissions: a systematic review and meta-analysis. *Thorax*, PMID: 24706041 PMCID: PMC4078677, v. 69, n. 7, p. 660–665, jul. 2014.
- BACCARELLI, A. *et al.* Effects of exposure to air pollution on blood coagulation. *Journal of thrombosis and haemostasis* □: *JTH*, PMID: 17083648, v. 5, n. 2, p. 252–260, fev. 2007.
- BELL, M. L.; SAMET, J. M.; DOMINICI, F. Time-series studies of particulate matter. *Annual review of public health*, PMID: 15015920, v. 25, p. 247–280, 2004.
- BERNSTEIN, A. S.; RICE, M. B. Lungs in a warming world: climate change and respiratory health. *Chest*, PMID: 23648909, v. 143, n. 5, p. 1455–1459, maio 2013.
- BIND, M.-A. *et al.* Air pollution and markers of coagulation, inflammation, and endothelial function: associations and epigene-environment interactions in an elderly cohort. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, PMID: 22237295 PMCID: PMC3285258, v. 23, n. 2, p. 332–340, mar. 2012.
- BLOMBERG, A. *et al.* The inflammatory effects of 2 ppm NO₂ on the airways of healthy subjects. *American journal of respiratory and critical care medicine*, PMID: 9279218, v. 156, n. 2 Pt 1, p. 418–424, ago. 1997.
- BONZINI, M. *et al.* Effects of inhalable particulate matter on blood coagulation. *Journal of thrombosis and haemostasis* □: *JTH*, PMID: 19922434 PMCID: PMC3093960, v. 8, n. 4, p. 662–668, abr. 2010.

- BRAGA, A. L.; ZANOBETTI, A.; SCHWARTZ, J. The lag structure between particulate air pollution and respiratory and cardiovascular deaths in 10 US cities. *Journal of occupational and environmental medicine*, PMID: 11725331, v. 43, n. 11, p. 927–933, nov. 2001.
- BROOK, R. D. *et al.* Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: An update to the scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, PMID: 20458016, v. 121, n. 21, p. 2331–2378, 1 jun. 2010.
- CENDON, S. *et al.* Air pollution effects on myocardial infarction. *Revista de saude publica*, PMID: 16810364, v. 40, n. 3, p. 414–419, jun. 2006.
- CETESB. *Qualidade do ar no estado de São Paulo 2014*. . São Paulo: Companhia Ambiental do Estado de São Paulo, 2015.
- DERRIENNIC, F. *et al.* Short-term effects of sulphur dioxide pollution on mortality in two French cities. *International journal of epidemiology*, PMID: 2722363, v. 18, n. 1, p. 186–197, mar. 1989.
- DOMINICI, F. *et al.* Protecting human health from air pollution: shifting from a single-pollutant to a multipollutant approach. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, PMID: 20160561 PMCID: PMC3478072, v. 21, n. 2, p. 187–194, mar. 2010.
- EMMERECHTS, J.; HOYLAERTS, M. F. The effect of air pollution on haemostasis. *Hamostaseologie*, PMID: 22009166, v. 32, n. 1, 2012a.
- EMMERECHTS, J.; HOYLAERTS, M. F. The effect of air pollution on haemostasis. *Hamostaseologie*, PMID: 22009166, v. 32, n. 1, 2012b.
- FILLEUL, L. *et al.* Difference in the relation between daily mortality and air pollution among elderly and all-ages populations in southwestern France. *Environmental research*, PMID: 15016591, v. 94, n. 3, p. 249–253, mar. 2004.
- FRANKLIN, M.; ZEKA, A.; SCHWARTZ, J. Association between PM_{2.5} and all-cause and specific-cause mortality in 27 US communities. *Journal of exposure science & environmental epidemiology*, PMID: 17006435, v. 17, n. 3, p. 279–287, maio 2007.
- FRIED, L. P. *et al.* Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, PMID: 11253156, v. 56, n. 3, p. M146–156, mar. 2001.
- FRIED, L. P. *et al.* Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, PMID: 15031310, v. 59, n. 3, p. 255–263, mar. 2004.
- GASPARRINI, A. Distributed Lag Linear and Non-Linear Models in R: The Package dlrm. *Journal of statistical software*, PMID: 22003319 PMCID: PMC3191524, v. 43, n. 8, p. 1–20, jul. 2011.
- GASPARRINI, A. Modeling exposure-lag-response associations with distributed lag non-linear models. *Statistics in medicine*, PMID: 24027094 PMCID: PMC4098103, v. 33, n. 5, p. 881–899, 28 fev. 2014.

GASPARRINI, A.; ARMSTRONG, B.; KENWARD, M. G. Distributed lag non-linear models. *Statistics in medicine*, PMID: 20812303 PMCID: PMC2998707, v. 29, n. 21, p. 2224–2234, 20 set. 2010.

GASS, K. *et al.* Classification and regression trees for epidemiologic research: an air pollution example. *Environmental health* □: *a global access science source*, PMID: 24625053 PMCID: PMC3977944, v. 13, n. 1, p. 17, 2014.

GILL, T. M. *et al.* Transitions between frailty states among community-living older persons. *Archives of internal medicine*, PMID: 16505261, v. 166, n. 4, p. 418–423, 27 fev. 2006.

GOLDBERG, M. S. *et al.* Associations between ambient air pollution and daily mortality among elderly persons in Montreal, Quebec. *The Science of the total environment*, PMID: 23872247, v. 463-464, p. 931–942, 1 out. 2013.

GOLDBERG, M. S. *et al.* The association between daily mortality and ambient air particle pollution in Montreal, Quebec. 2. Cause-specific mortality. *Environmental research*, PMID: 11386738, v. 86, n. 1, maio 2001.

GOODMAN, P. G.; DOCKERY, D. W.; CLANCY, L. Cause-specific mortality and the extended effects of particulate pollution and temperature exposure. *Environmental health perspectives*, PMID: 14754572 PMCID: PMC1241827, v. 112, n. 2, p. 179–185, fev. 2004.

GOUVEIA, N.; FLETCHER, T. Time series analysis of air pollution and mortality: effects by cause, age and socioeconomic status. *Journal of epidemiology and community health*, PMID: 10990478 PMCID: PMC1731551, v. 54, n. 10, p. 750–755, out. 2000.

GUARNIERI, M.; BALMES, J. R. Outdoor air pollution and asthma. *Lancet*, PMID: 24792855, v. 383, n. 9928, p. 1581–1592, 3 maio 2014.

HARVEY, A. C. *Time series models*. 2. ed. Cambridge, Massachusetts: The MIT Press, 1993.

HOEK, G. *et al.* Effects of ambient particulate matter and ozone on daily mortality in Rotterdam, The Netherlands. *Archives of environmental health*, PMID: 9541366, v. 52, n. 6, p. 455–463, dez. 1997.

HOEK, G. *et al.* The association between air pollution and heart failure, arrhythmia, embolism, thrombosis, and other cardiovascular causes of death in a time series study. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, PMID: 11337606, v. 12, n. 3, p. 355–357, maio 2001.

HONG, Y. C. *et al.* PM(10) exposure, gaseous pollutants, and daily mortality in Incheon, South Korea. *Environmental health perspectives*, PMID: 10544154 PMCID: PMC1566699, v. 107, n. 11, p. 873–878, nov. 1999.

IPCC. “*Climate Change 2014: Mitigation of Climate Change. Working Group III Contribution to the IPCC 5th Assessment Report*. . Cambridge and New York: Cambridge University Press, 2014.

JACOBS, L. *et al.* Air pollution related prothrombotic changes in persons with diabetes. *Environmental health perspectives*, PMID: 20123602 PMCID: PMC2831916, v. 118, n. 2, p. 191–196, fev. 2010.

JACOBS, L. *et al.* Traffic air pollution and oxidized LDL. *PloS one*, PMID: 21283820
PMCID: PMC3023773, v. 6, n. 1, 2011.

JERRETT, M. *et al.* Spatial analysis of air pollution and mortality in California. *American journal of respiratory and critical care medicine*, PMID: 23805824, v. 188, n. 5, p. 593–599, 1 set. 2013.

JUNGER, W.; PONCE DE LEON, A. *mtsdi: Multivariate time series data imputation. R package version 0.3.3.* <http://CRAN.R-project.org/package=mtsdi>. [S.l: s.n.], 2012.
Disponível em: <<http://CRAN.R-project.org/package=mtsdi>>.

KELLY, F. J. Oxidative stress: its role in air pollution and adverse health effects. *Occupational and environmental medicine*, PMID: 12883027 PMCID: PMC1740593, v. 60, n. 8, p. 612–616, ago. 2003.

KO, F. W. S.; HUI, D. S. C. Outdoor air pollution: impact on chronic obstructive pulmonary disease patients. *Current opinion in pulmonary medicine*, PMID: 19532031, v. 15, n. 2, p. 150–157, mar. 2009.

LEVY, J. I. *et al.* A meta-analysis and multisite time-series analysis of the differential toxicity of major fine particulate matter constituents. *American journal of epidemiology*, PMID: 22510275, v. 175, n. 11, p. 1091–1099, 1 jun. 2012.

LI, H. *et al.* Short-term exposure to ambient air pollution and coronary heart disease mortality in 8 Chinese cities. *International journal of cardiology*, PMID: 26142971, v. 197, p. 265–270, 15 out. 2015.

LOOMIS, D. P. *et al.* Ozone exposure and daily mortality in Mexico City: a time-series analysis. *Research report (Health Effects Institute)*, PMID: 8916289, n. 75, out. 1996.

MCCARROLL, J. Measurements of morbidity and mortality related to air pollution. *Journal of the Air Pollution Control Association*, PMID: 6038466, v. 17, n. 4, p. 203–209, abr. 1967.

MCCARROLL, J.; BRADLEY, W. Excess mortality as an indicator of health effects of air pollution. *American journal of public health and the nation's health*, PMID: 5951036
PMCID: PMC1257340, v. 56, n. 11, p. 1933–1942, nov. 1966.

MOOLGAVKAR, S. H. *et al.* Time-series analyses of air pollution and mortality in the United States: a subsampling approach. *Environmental health perspectives*, PMID: 23108284
PMCID: PMC3553428, v. 121, n. 1, p. 73–78, jan. 2013.

MS. *Plano Setorial da Saúde para Mitigação e Adaptação à Mudança do Clima.* . Brasília: Ministério da Saúde, 2013.

MURRAY, C. J.; LIPFERT, F. W. A new time-series methodology for estimating relationships between elderly frailty, remaining life expectancy, and ambient air quality. *Inhalation toxicology*, PMID: 22214527, v. 24, n. 2, 2012.

MURRAY, C. J.; LIPFERT, F. W. Inferring frail life expectancies in Chicago from daily fluctuations in elderly mortality. *Inhalation toxicology*, PMID: 23876071, v. 25, n. 8, p. 461–479, jul. 2013.

MURRAY, C. J.; LIPFERT, F. W. Revisiting a population-dynamic model of air pollution and daily mortality of the elderly in Philadelphia. *Journal of the Air & Waste Management Association (1995)*, PMID: 20480861, v. 60, n. 5, p. 611–628, maio 2010.

MURRAY, C. J.; NELSON, C. R. State-space modeling of the relationship between air quality and mortality. *Journal of the Air & Waste Management Association (1995)*, PMID: 10939201, v. 50, n. 7, p. 1075–1080, jul. 2000.

O'NEILL, M. S. *et al.* Air pollution and mortality in Latin America: the role of education. *Epidemiology*, PMID: 18633327, v. 19, n. 6, p. 810–819, nov. 2008.

PONKA, A.; SAVELA, M.; VIRTANEN, M. Mortality and air pollution in Helsinki. *Archives of environmental health*, PMID: 9709992, v. 53, n. 4, p. 281–286, ago. 1998.

QIAN, Z. *et al.* Association of daily cause-specific mortality with ambient particle air pollution in Wuhan, China. *Environmental research*, PMID: 17604019, v. 105, n. 3, p. 380–389, nov. 2007.

R CORE TEAM. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing, 2014. Disponível em: <<http://www.R-project.org/>>.

RISOM, L.; MOLLER, P.; LOFT, S. Oxidative stress-induced DNA damage by particulate air pollution. *Mutation research*, PMID: 16085126, v. 592, n. 1-2, p. 119–137, 30 dez. 2005.

ROBERTS, S.; MARTIN, M. A. A distributed lag approach to fitting non-linear dose-response models in particulate matter air pollution time series investigations. *Environmental research*, PMID: 17362914, v. 104, n. 2, p. 193–200, jun. 2007.

ROMIEU, I. *et al.* Multicity study of air pollution and mortality in Latin America (the ESCALA study). *Research report (Health Effects Institute)*, PMID: 23311234, v. 171, p. 5–86, out. 2012.

RUCKERL, R. *et al.* Ultrafine particles and platelet activation in patients with coronary heart disease--results from a prospective panel study. *Particle and fibre toxicology*, PMID: 17241467 PMID: PMC1790903, v. 4, 2007.

SALDIVA, P. H. *et al.* Air pollution and mortality in elderly people: a time-series study in Sao Paulo, Brazil. *Archives of environmental health*, PMID: 7786052, v. 50, n. 2, p. 159–163, abr. 1995.

SAMOLI, E. *et al.* Associations between fine and coarse particles and mortality in Mediterranean cities: results from the MED-PARTICLES project. *Environmental health perspectives*, PMID: 23687008 PMID: PMC3734494, v. 121, n. 8, p. 932–938, ago. 2013.

SAMOLI, E. *et al.* The temporal pattern of mortality responses to ambient ozone in the APHEA project. *Journal of epidemiology and community health*, PMID: 19648130, v. 63, n. 12, p. 960–966, dez. 2009.

SANHUEZA, P.; VARGAS, C.; JIMENEZ, J. [Daily mortality in Santiago and its relationship with air pollution]. *Revista medica de Chile*, PMID: 10436706, v. 127, n. 2, p. 235–242, fev. 1999.

SARTOR, F. *et al.* Temperature, ambient ozone levels, and mortality during summer 1994, in Belgium. *Environmental research*, PMID: 8674478, v. 70, n. 2, p. 105–113, ago. 1995.

SAVA, F.; CARLSTEN, C. Respiratory health effects of ambient air pollution: an update. *Clinics in chest medicine*, PMID: 23153614, v. 33, n. 4, p. 759–769, dez. 2012.

SCHWARTZ, J. Air pollution and daily mortality: a review and meta analysis. *Environmental research*, PMID: 8287841, v. 64, n. 1, jan. 1994a.

SCHWARTZ, J. Harvesting and long term exposure effects in the relation between air pollution and mortality. *American journal of epidemiology*, PMID: 10707911, v. 151, n. 5, p. 440–448, 1 mar. 2000a.

SCHWARTZ, J. Is there harvesting in the association of airborne particles with daily deaths and hospital admissions? *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, PMID: 11138820, v. 12, n. 1, jan. 2001.

SCHWARTZ, J. *et al.* Methodological issues in studies of air pollution and daily counts of deaths or hospital admissions. *Journal of epidemiology and community health*, PMID: 8758217, v. 50 Suppl 1, p. S3–11, abr. 1996.

SCHWARTZ, J. The distributed lag between air pollution and daily deaths. *Epidemiology*, PMID: 10784251, v. 11, n. 3, p. 320–326, maio 2000b.

SCHWARTZ, J. Total suspended particulate matter and daily mortality in Cincinnati, Ohio. *Environmental health perspectives*, PMID: 8033849 PMCID: PMC1567193, v. 102, n. 2, p. 186–189, fev. 1994b.

SCHWARTZ, J. What are people dying of on high air pollution days? *Environmental research*, PMID: 8287840, v. 64, n. 1, jan. 1994c.

SIMPSON, R. W. *et al.* Associations between outdoor air pollution and daily mortality in Brisbane, Australia. *Archives of environmental health*, PMID: 9541365, v. 52, n. 6, p. 442–454, dez. 1997.

SPIX, C. *et al.* Air pollution and daily mortality in Erfurt, east Germany, 1980-1989. *Environmental health perspectives*, PMID: 8137781 PMCID: PMC1519894, v. 101, n. 6, p. 518–526, nov. 1993.

SU, C. *et al.* Assessing responses of cardiovascular mortality to particulate matter air pollution for pre-, during- and post-2008 Olympics periods. *Environmental research*, PMID: 26133808, v. 142, p. 112–122, out. 2015.

SUNYER, J. *et al.* Air pollution and mortality in Barcelona. *Journal of epidemiology and community health*, PMID: 8758229 PMCID: PMC1060892, v. 50 Suppl 1, abr. 1996.

THOM, S. R.; XU, Y. A.; ISCHIROPOULOS, H. Vascular endothelial cells generate peroxynitrite in response to carbon monoxide exposure. *Chemical research in toxicology*, PMID: 9305585, v. 10, n. 9, p. 1023–1031, set. 1997.

THURSTON, G. D. *et al.* NPACT Study 4. Mortality and Long-Term Exposure to PM_{2.5} and Its Components in the American Cancer Society's Cancer Prevention Study II Cohort. *Research report (Health Effects Institute)*, v. 177, n. 177, p. 127–166, 2013.

U.S.EPA. *2008 Final Report: Integrated Science Assessment for Oxides of Nitrogen - Health Criteria*. . Washington, DC, EPA/600/R-08/071: U.S. Environmental Protection Agency, 2008.

U.S.EPA. *Integrated Science Assessment for Carbon Monoxide*. . Washington, DC, EPA/600/R-09/019F: U.S. Environmental Protection Agency, 2010.

U.S.EPA. *Integrated Science Assessment for Ozone and Related Photochemical Oxidants*. . Washington, DC, EPA/600/R-10/076F: U.S. Environmental Protection Agency, 2013.

U.S.EPA. *Integrated Science Assessment for particulate matter*. . Washington, DC, EPA/600/R-08/139F: U.S. Environmental Protection Agency, 2009.

VAWDA, S. *et al.* Associations between inflammatory and immune response genes and adverse respiratory outcomes following exposure to outdoor air pollution: a HuGE systematic review. *American journal of epidemiology*, PMID: 24243740, v. 179, n. 4, p. 432–442, 15 fev. 2014.

VENKATARAMAN, C.; KAO, A. S. Comparison of particle lung doses from the fine and coarse fractions of urban. *Inhalation toxicology*, PMID: 10380164, v. 11, n. 2, p. 151–169, fev. 1999.

VIDALE, S. *et al.* Air pollution positively correlates with daily stroke admission and in hospital mortality: a study in the urban area of Como, Italy. *Neurological sciences* □: *official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, PMID: 20119741, v. 31, n. 2, p. 179–182, abr. 2010.

WHO. *Air Quality Guidelines: Global Update 2005. Particulate Matter, Ozone, Nitrogen Dioxide and Sulfur Dioxide*. . Copenhagen: World Health Organization, 2006. Disponível em: <http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/78638/E90038.pdf>. Acesso em: 27 maio 2015.

WHO. *Protecting health from climate change: connecting science, policy and people*. . Geneva: World Health Organization, 2009.

WHO. *Review of Evidence on Health Aspects of Air Pollution—REVIHAAP Project. Technical Report*. . Copenhagen: World Health Organization, 2013. Disponível em: <http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0004/193108/REVIHAAP-Final-technical-report-final-version.pdf?ua=1>. Acesso em: 27 maio 2015.

WHO. *Strengthening Health Resilience to Climate Change*. , Conference on Health and Climate. Geneva: World Health Organization, 2014.

WIETLISBACH, V.; POPE, C. A. 3RD; ACKERMANN-LIEBRICH, U. Air pollution and daily mortality in three Swiss urban areas. *Sozial- und Praventivmedizin*, PMID: 8693805, v. 41, n. 2, p. 107–115, 1996.

WILLIAMS, M. L. *et al.* Associations between daily mortality in London and combined oxidant capacity, ozone and nitrogen dioxide. *Air quality, atmosphere, & health*, PMID: 25431629 PMCID: PMC4239710, v. 7, n. 4, p. 407–414, 2014.

WINQUIST, A. *et al.* Joint effects of ambient air pollutants on pediatric asthma emergency department visits in Atlanta, 1998-2004. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, PMID: 25045931, v. 25, n. 5, p. 666–673, set. 2014.

WOOD, S. N. Fast stable restricted maximum likelihood and marginal likelihood estimation of semiparametric generalized linear models. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B, Statistical methodology*, v. 73, n. 1, p. 3–36, 2011.

WOODWARD, A. *et al.* Climate change and health: on the latest IPCC report. *Lancet*, PMID: 24703554, v. 383, n. 9924, p. 1185–1189, 5 abr. 2014.

YANG, Y. *et al.* Multi-site time series analysis of acute effects of multiple air pollutants on respiratory mortality: a population-based study in Beijing, China. *The Science of the total environment*, PMID: 25478654, v. 508, p. 178–187, 1 mar. 2015.

ZANOBETTI, A. *et al.* Generalized additive distributed lag models: quantifying mortality displacement. *Biostatistics*, PMID: 12933509, v. 1, n. 3, p. 279–292, set. 2000.

ZANOBETTI, A. *et al.* The temporal pattern of mortality responses to air pollution: a multicity assessment of mortality displacement. *Epidemiology*, PMID: 11805591, v. 13, n. 1, p. 87–93, jan. 2002.

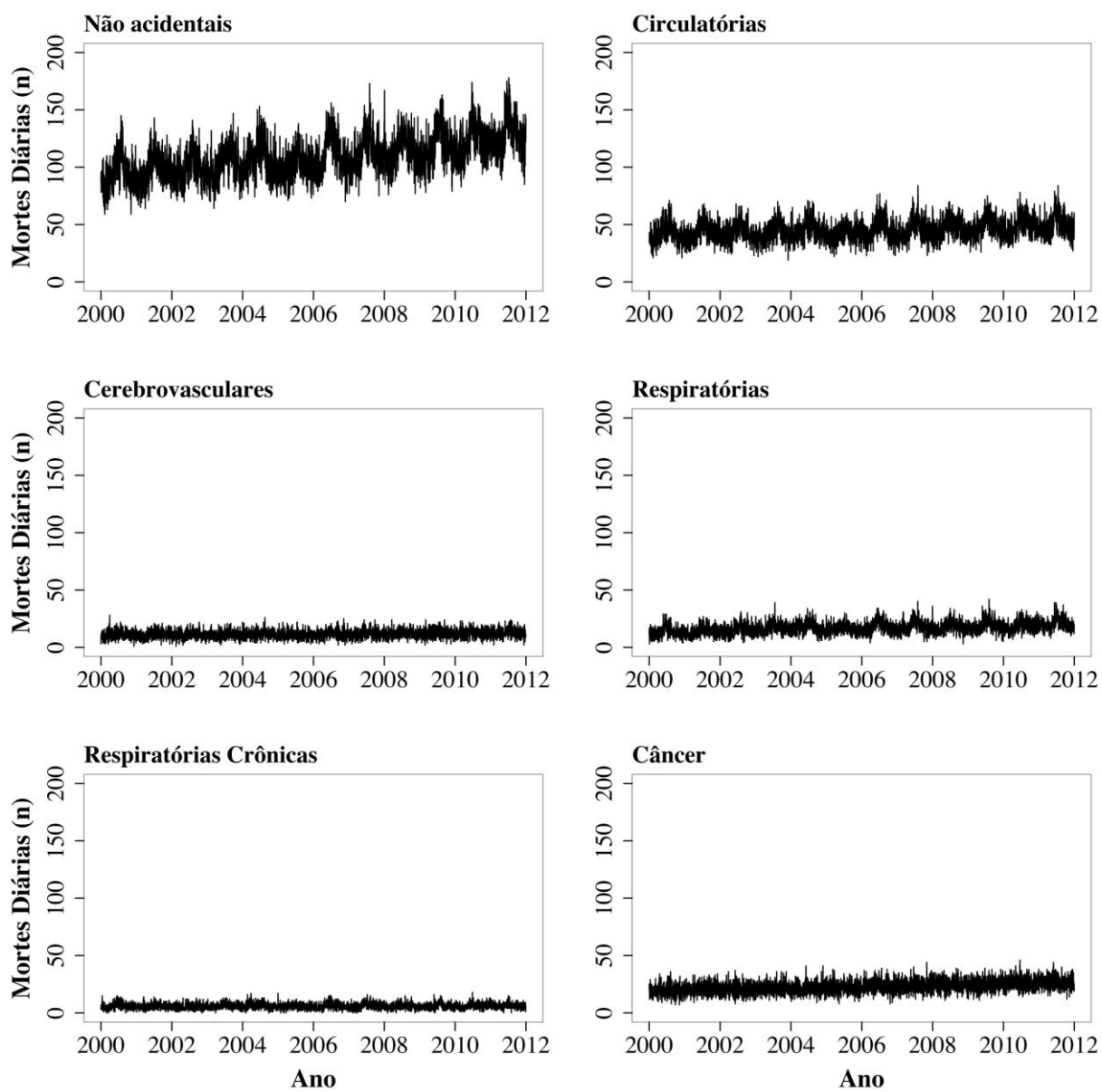
ZANOBETTI, A. *et al.* The temporal pattern of respiratory and heart disease mortality in response to air pollution. *Environmental health perspectives*, PMID: 12842772 PMCID: PMC1241573, v. 111, n. 9, p. 1188–1193, jul. 2003.

ZANOBETTI, A.; BACCARELLI, A.; SCHWARTZ, J. Gene-air pollution interaction and cardiovascular disease: a review. *Progress in cardiovascular diseases*, PMID: 21414469 PMCID: PMC3073822, v. 53, n. 5, p. 344–352, abr. 2011.

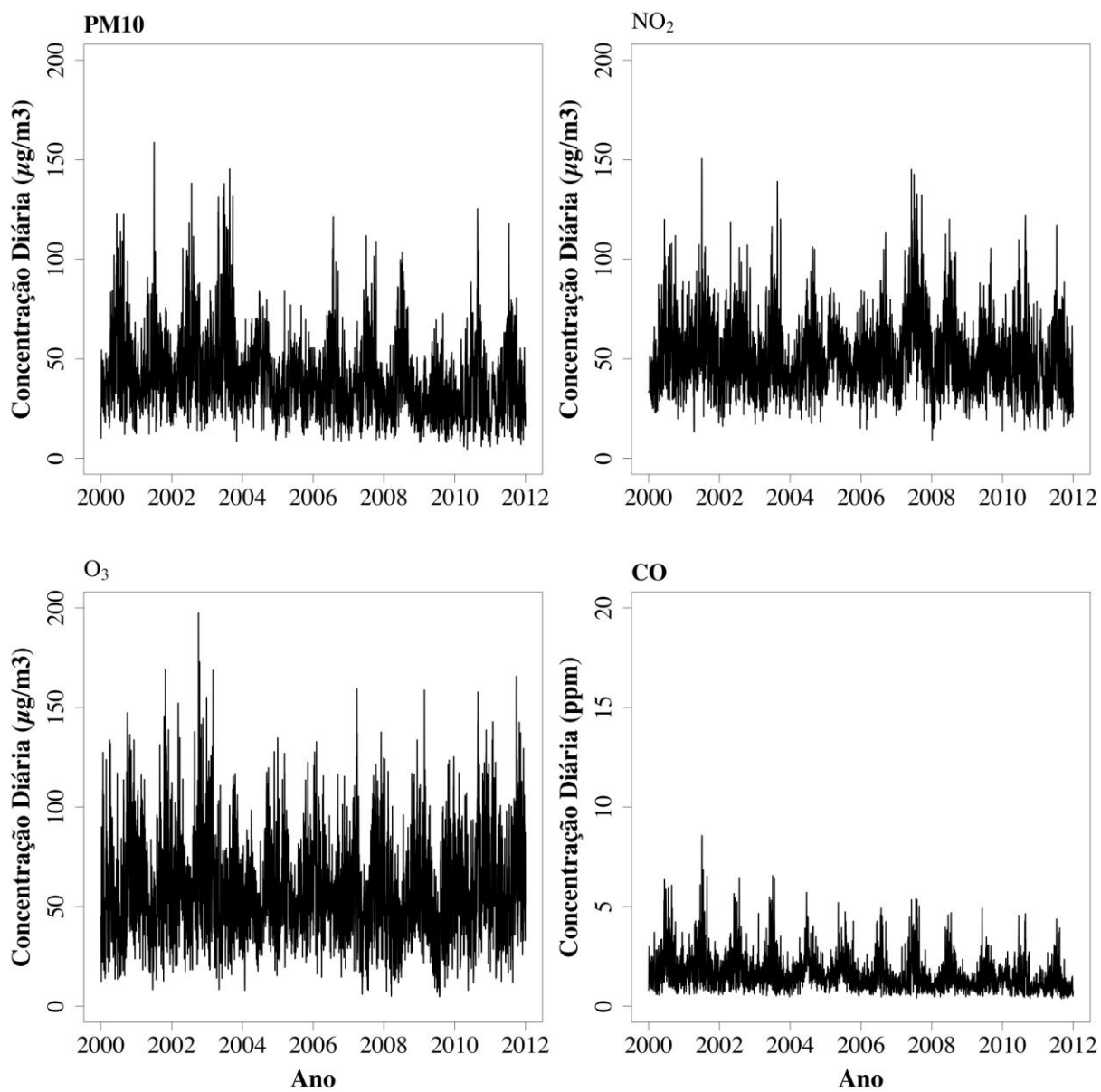
ZANOBETTI, A.; SCHWARTZ, J. Mortality displacement in the association of ozone with mortality: an analysis of 48 cities in the United States. *American journal of respiratory and critical care medicine*, PMID: 17932375, v. 177, n. 2, p. 184–189, 15 jan. 2008.

ZEGER, S. L.; DOMINICI, F.; SAMET, J. Harvesting-resistant estimates of air pollution effects on mortality. *Epidemiology*, PMID: 10069254, v. 10, n. 2, p. 171–175, mar. 1999.

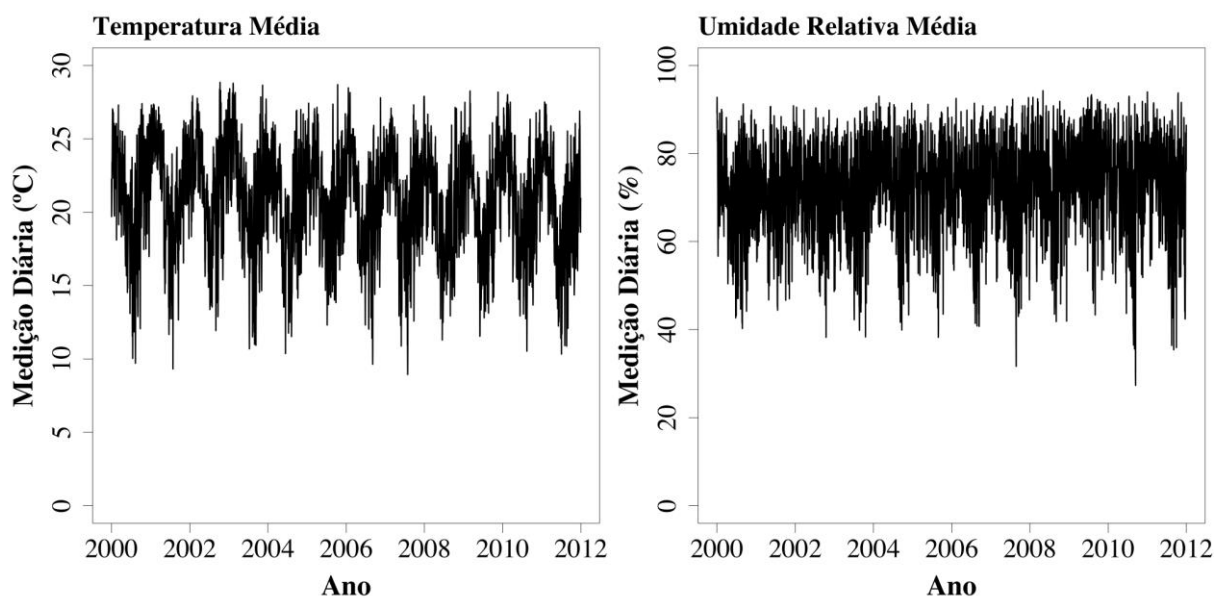
ZEKA, A.; ZANOBETTI, A.; SCHWARTZ, J. Individual-level modifiers of the effects of particulate matter on daily mortality. *American journal of epidemiology*, PMID: 16554348, v. 163, n. 9, p. 849–859, 1 maio 2006.

APÊNDICE A – Séries temporais das mortes diárias, 2000 a 2011.

APÊNDICE B – Séries temporais das concentrações diárias dos poluentes atmosféricos, 2000 a 2011.



APÊNDICE C – Séries temporais das medições diárias de temperatura e umidade relativa médias, 2000 a 2011.



ANEXO A – Sumário dos resultados para NO₂ de modelos com 2 poluentes a partir de estudos multicêntricos de séries temporais e case-crossover para mortalidade.

Fonte: WHO. *Review of Evidence on Health Aspects of Air Pollution—REVIHAAP Project. Technical Report*. Copenhagen: World Health Organization, 2013, pp 78-81. Disponível em: <http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0004/193108/REVIHAAP-Final-technical-report-final-version.pdf?ua=1>. Acesso em: 27 maio 2015.

Table 6. Summary of two-pollutant model results for NO₂ from multicity time-series and case-crossover studies of mortality

Reference, study location, age group	NO ₂ level	Correlation with PM	NO ₂ estimate (95% CI)	NO ₂ + PM estimate (95% CI)	PM estimate (95% CI)	PM + NO ₂ estimate (95% CI)	Comments			
All-cause mortality										
Zeka & Schwartz (2004) 90 United States cities (NMMAPS) All ages	Not reported in the paper 24 hours	Not reported in the paper	Not reported in the paper	0.033% (CIs not reported) per 10 ppb (+PM ₁₀), lag 0-1	Not reported in the paper	0.16% (CIs not reported) per 10 µg/m ³ PM ₁₀ , lag 0-1	NO ₂ (+SO ₂ , O ₃ , CO) -0.004% (CIs not reported) PM ₁₀ (+SO ₂ , O ₃ , CO) 0.24% (0.05–0.42%)			
Simpson et al. (2005a) 4 Australian cities All ages	Mean (1-hour max.): 30.7–44.5 µg/m ³ Range (1-hour max.): 3.5–125.4 µg/m ³	1-hour NO ₂ : 0.29–0.62 24-hour B _{sp} :	RR: 1.0012 (1.0004–1.0019) per 1.88 µg/m ³ NO ₂ , lag 0-1.	RR: 1.0010 (1.0001–1.0019) (+B _{sp})	RR: 1.0310 (1.0039–1.0589) per unit increase B _{sp}	RR: 1.0098 (0.9779–1.0427)	B _{sp} (an indicator of fine particles < 2 µm in diameter) –light-scattering by nephelometry			
Samoli et al. (2006) 30 European cities (APHEA-2) All ages	Mean (1-hour max.): 46.2–154.8 µg/m ³	NO ₂ :BS: 0.11–0.78	Random effects estimate: 0.30% (0.22–0.38%) per 10 µg/m ³ NO ₂ , lag 0-1	Random and fixed effects: 0.33% (0.23–0.42%) per 10 µg/m ³ NO ₂ (+BS)	Katsouyanni et al. (2001) reported random effect estimates per 10 µg/m ³ : BS: 0.58% (0.3–0.8%) PM ₁₀ : 0.62% (0.4–0.8%)	Katsouyanni et al. (2001) reported adjusted random effect estimates per 10 µg/m ³ : BS: 0.26% (0.0–0.6%) PM ₁₀ : 0.41% (0.2–0.7%)	Fixed effect: 0.33% (0.23–0.42%) NO ₂ (+BS)			
		NO ₂ :PM ₁₀ : 0.11–0.69					Fixed effect: 0.27% (0.20–0.34%) NO ₂ (+PM ₁₀)			
Brook et al. (2007) 10 Canadian cities All ages	Only IQR reported: 19.34 µg/m ³ (24 hours)	NO ₂ :PM _{2.5} : 0.54 Range: 0.45–0.70	RR: 1.018 (1.007–1.028) per 19.34 µg/m ³ IQR NO ₂ , lag 1	RR: 1.016 (1.003–1.029) (+PM _{2.5})	RR: 1.009 (1.001–1.017) per 8.1 µg/m ³ IQR PM _{2.5}	RR: 1.002 (0.992–1.011) PM _{2.5}	–			
		NO ₂ :PM _{10-2.5} : 0.31 Range: 0.04–0.50					RR: 1.017 (1.006–1.028) (+ PM _{10-2.5})	RR: 1.007 (0.998, 1.0158) per 8.7 µg/m ³ PM _{10-2.5}	RR: 1.002 (0.993–1.012) PM _{10-2.5}	–
		NO ₂ :PM ₁₀ : 0.50 Range: 0.23–0.70					RR: 1.015 (1.003–1.028) (+PM ₁₀)	RR: 1.011 (1.002–1.020) per 14.9 µg/m ³ PM ₁₀	RR: 1.003 (0.992–1.014) PM ₁₀	–
Cardiovascular and/or cardiac mortality										
Wong et al. (2008) 4 cities: 3 Chinese and 1 Thai city (PAPA) All ages	Mean (24 hours): 44.7–66.6 µg/m ³	NO ₂ :PM ₁₀ : 0.71–0.85	Excess risk: 1.23% (0.84–1.62%) per 10 µg/m ³ , lag 0-1 Range of individual city estimates: 0.90–1.97%	Estimates robust to adjustment in three cities – presented as plots in Fig. 2A in supplementary material (and as Fig 7 in HEI (2010)).	Excess risk: 0.55% (0.26–0.85) per 10 µg/m ³ PM ₁₀ Range of individual city estimates: 0.26–1.25%	Estimates attenuated and lost statistical significance after adjustment in three cities – presented as plots in Fig. 2B in supplementary material (and as Fig. 9 in HEI (2010)).	Estimates for NO ₂ were larger than those reported in Europe (Samoli et al. (2006)).			
Chiusolo et al. (2011) 10 Italian cities (EpiAir) ≥ 35 years	Mean (24 hours): 26–66 µg/m ³	Not reported in the paper	Random effects estimate: 2.09% (0.96–3.24%) per 10 µg/m ³ NO ₂ , lag 0-5	Random effects estimate: 1.95% (0.50–3.43%) increase in risk per 10 µg/m ³ increase in NO ₂ (+PM ₁₀)	Not reported in the paper	Not reported in the paper	–			
Chen et al. (2012b) 17 Chinese cities, (CAPES) All ages	Mean (24 hours): 26–67 µg/m ³ Max. (24 hours): 106–254 µg/m ³	NO ₂ :PM ₁₀ : 0.66	1.63% (1.09–2.17%) per 10 µg/m ³ , lag 0-1	1.28% (0.72–1.84%), lag 0-1	Reported in Chen et al. (2012a): 0.35% (0.18–0.52%) per 10 µg/m ³ PM ₁₀	Reported in Chen et al. (2012a): 0.16% (0.00–0.32%) per 10 µg/m ³ PM ₁₀	–			
Samoli et al. (2006) 30 European cities (APHEA-2) All ages	Mean (1 hour max.): 46.2–154.8 µg/m ³	NO ₂ :BS: 0.11–0.78	Random effects estimate: 0.40% (0.29–0.52%) per 10 µg/m ³ NO ₂ , lag 0-1	Random effects estimate: 0.44% (0.31–0.58%) (+BS)	Not reported in the paper	Not reported in the paper	Fixed effect: 0.44% (0.31–0.58%) NO ₂ (+BS)			
		NO ₂ :PM ₁₀ : 0.11–0.69					Random effects 0.35% (0.21–0.50) (+PM ₁₀)	Fixed effect: 0.35% (0.24–0.45%) NO ₂ (+PM ₁₀)		

Reference, study location, age group	NO ₂ level	Correlation with PM	NO ₂ estimate (95% CI)	NO ₂ + PM estimate (95% CI)	PM estimate (95% CI)	PM + NO ₂ estimate (95% CI)	Comments
Wong et al. (2008) 4 cities: 3 Chinese and 1 Thai (PAPA) All ages	Mean (24 hours): 44.7– 66.6 µg/m ³	NO ₂ :PM ₁₀ : 0.71–0.85	Excess risk: 1.36% (0.89– 1.82%) per 10 µg/m ³ , lag 0-1 Range of individual city estimates: 1.01–2.12%	Estimates robust to adjustment in three cities – presented as plots in Fig. 2A in supplementary material (and as Fig. 7 in HEI (2010)).	Excess risk: 0.58% (0.22– 0.93%) per 10 µg/m ³ PM ₁₀ . Range of individual city estimates: 0.27–90%	Estimates attenuated and lost statistical significance after adjustment in three cities – presented as plots in Fig. 2B in supplementary material (and as Fig. 9 in HEI (2010)).	–
Chiusolo et al. (2011) 10 Italian cities (EpiAir) ≥ 35 years	Mean (24 hours): 26–66 µg/m ³	Not reported in the paper	Random effects estimate: 2.63% (1.53–3.75%) increase in the risk per 10 µg/m ³ in NO ₂ , lag 0-5	Random effects estimate: 2.58% (1.05–4.13%) increase in risk per 10 µg/m ³ increase in NO ₂ (+PM ₁₀)	Not reported in the paper	Not reported in the paper	–
Chen et al. (2012b) 17 Chinese cities, (CAPES) All ages	Mean (24 hours): 26–67 µg/m ³ Max. (24 hours): 106–254 µg/m ³	NO ₂ :PM ₁₀ : 0.66	1.80% (1.00– 2.59%) per 10 µg/m ³ , lag 0-1	1.19% (0.30– 2.08%) per 10 µg/m ³	Reported in Chen et al. (2012a): 0.44% (0.23– 0.64%) per 10 µg/m ³ PM ₁₀	Reported in Chen et al. (2012a): 0.23% (0.03– 0.43%) per 10 µg/m ³ PM ₁₀	–
Respiratory mortality							
Samoli et al. (2006) 30 European cities (APHEA-2) All ages	Mean (1 hour max.): 46.2– 154.8 µg/m ³	NO ₂ :BS: 0.11–0.78	Random effects estimate: 0.38% (0.17–0.58%) per 10 µg/m ³ NO ₂ , lag 0-1	Random effects estimate: 0.26% (-0.12–0.65%) (+BS)	Not reported in the paper	Not reported in the paper	Fixed effect: 0.28% (-0.02–0.58%) NO ₂ (+BS)
		NO ₂ :PM ₁₀ : 0.11–0.69		Random effects estimate: 0.37% (0.08–0.67%) (+PM ₁₀)			Fixed effect: 0.37% (0.13–0.61%) NO ₂ (+PM ₁₀)

Reference, study location, age group	NO ₂ level	Correlation with PM	NO ₂ estimate (95% CI)	NO ₂ + PM estimate (95% CI)	PM estimate (95% CI)	PM + NO ₂ estimate (95% CI)	Comments
Wong et al., 2008 4 cities: 3 Chinese and 1 Thai city (PAPA) All ages	Mean (24 hours): 44.7– 66.6 µg/m ³	NO ₂ :PM ₁₀ : 0.71–0.85	Excess risk: 1.48% (0.68– 2.22%) per 10 µg/m ³ , lag 0-1 Range of individual city estimates: 1.05–3.68%	Estimates attenuated in some cities and became insignificant – presented in paper as plots in Fig. 2A in supplementary material (and as Fig. 7 in HEI (2010))	Excess risk: 0.62% (0.22– 1.02%) per 10 µg/m ³ PM ₁₀ . Range of individual city estimates: 0.27–1.01%	Estimates attenuated and, in all cities, were statistically insignificant following adjustment – presented as plots in Fig. 2B in supplementary material (and as Fig. 9 in HEI (2010)).	–
Chiusolo et al., (2011) 10 Italian cities (EpiAir) ≥ 35 years	Mean (24 hours): 26–66 µg/m ³	Not reported in the paper	Random effects estimate: 3.48% (0.75–6.29%) increase in the risk per 10 µg/m ³ NO ₂ , lag 0-5	Random effects estimate: 3.39% (0.77–6.08%) increase in risk per 10 µg/m ³ NO ₂ (+PM ₁₀)	Not reported in the paper	Not reported in the paper	–
Chen et al., 2012b 17 Chinese cities, (CAPES) All ages	Mean (24 hours): 26–67 µg/m ³ Max. (24 hours): 106– 254 µg/m ³	NO ₂ :PM ₁₀ : 0.66	2.52% (1.44– 3.59%) per 10 µg/m ³ , lag 0-1	1.75% (0.76– 2.75%) per 10 µg/m ³	Reported in Chen et al. (2012a): 0.56% (0.31– 0.81%) per 10 µg/m ³ PM ₁₀	Reported in Chen et al. (2012a): 0.24% (0.00– 0.49%) per 10 µg/m ³ PM ₁₀	–

BS: black smoke; CO: carbon monoxide; O₃: ozone