



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA A ATRIBUIÇÃO DO  
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO  
INTEGRADO EM MEDICINA**

**JOSÉ ASSIS GOUVEIA VIVEIROS**

**A INFLUÊNCIA DAS ALTERAÇÕES CLIMÁTICAS NAS  
PATOLOGIAS RESPIRATÓRIAS**

**ARTIGO DE REVISÃO**

**ÁREA CIENTÍFICA DE PNEUMOLOGIA**

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:  
MESTRE ANTÓNIO JORGE CORREIA GOUVEIA FERREIRA**

**[JANEIRO/2014]**

## **A Influência das Alterações Climáticas nas Patologias Respiratórias**

José Assis Gouveia Viveiros <sup>(1)</sup>

<sup>(1)</sup> Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

### **Correspondência:**

José Assis Gouveia Viveiros

Mestrado Integrado em Medicina – 6º ano

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Morada: Estrada Nicolau Tolentino Vieira, nº58, 9200-157 Santo António da Serra – Machico

E-mail: [assisviveiros@gmail.com](mailto:assisviveiros@gmail.com)

## RESUMO

As alterações climáticas (ACs) sempre estiveram presentes no nosso planeta com sazonalidade equilibrada. No entanto, com a forte industrialização implementada no decorrer da revolução industrial, o consumo não sustentável das fontes energéticas levou a uma maior emissão de gases com efeito de estufa para a atmosfera, que contribuíram para o aquecimento global.

Estes têm vindo a contribuir para a ocorrência de eventos climatéricos extremos, promovendo o aumento da predisposição das populações para o desenvolvimento de doenças respiratórias e cardiovasculares, principalmente em crianças, idosos e indivíduos portadores de patologia crónica.

As ACs têm efeitos múltiplos nas populações. O aumento dos períodos de calor sustentado (ondas de calor) promove a elevação da incidência de alergias, asma e infeções respiratórias, estando estas associadas ao aumento da concentração de poluentes e alérgenos atmosféricos, assim como à antecipação das fases polínicas. Estes efeitos fazem-se sentir sobretudo em áreas urbanas. Por outro lado, a exposição às baixas temperaturas promove um aumento do risco de infeções respiratórias, estando a mortalidade particularmente relacionada com a presença do vírus Influenza.

O aumento das concentrações atmosféricas de poluentes atmosféricos, tais como o ozono (O<sub>3</sub>), dióxido de azoto (NO<sub>2</sub>), dióxido de enxofre (SO<sub>2</sub>), material particulado (PM) e partículas de exaustão do diesel (DEP), promovem agressão das vias aéreas e consequente desenvolvimento de processos inflamatórios que também vão estar envolvidos no aumento da morbilidade e mortalidade cardiorrespiratória.

As ACs vão ainda influenciar o padrão de distribuição de diversas doenças infecciosas, aumentando o risco de infeção principalmente para as doenças transmitidas por vetores.

Devido à crescente evidência, é importante reconhecer o impacto que as ACs têm sobre a saúde pública, avaliando a sua importância na incidência de patologias respiratórias, na exacerbação de quadros crônicos e na mortalidade das populações. Desde modo é crucial inferir possíveis estratégias que possam diminuir a vulnerabilidade das populações através da implementação de medidas de prevenção e adaptação que visem a diminuição da letalidade e disfunção social associadas aos efeitos das ACs.

### **PALAVRAS-CHAVE**

Alterações climáticas, Aquecimento global, Parâmetros meteorológicos, Alergênicos aéreos e Doenças Respiratórias.

**ABSTRACT**

Climate changes (ACs) have always been present in our planet with balanced seasonality. However, since the strong industrialization implemented during the industrial revolution, the non measured consumption of energetic sources led to a higher emission of greenhouse gases that contributed to global warming. These have been contributing to the occurrence of extreme climatic events, promoting in the population a higher susceptibility in the development of respiratory and cardiovascular diseases, mainly in children, elderly and individuals with chronic diseases.

The ACs have multiple effects on the population. The increased periods of sustained heat promotes an increase in the incidence of allergies, asthma and respiratory infections, these being associated to a higher concentration of atmospheric pollutants and allergens, as well as anticipation of pollen seasons. These effects are most seen in urban areas. On the other hand, the exposure of low temperatures leads to a bigger risk of respiratory diseases, in which mortality is particularly related to the influenza virus.

The increasing atmospheric concentrations of air pollutants such as ozone (O<sub>3</sub>), nitrogen dioxide (NO<sub>2</sub>), sulfur dioxide (SO<sub>2</sub>), particulate matter (PM) and diesel exhaust particles (DEP), promote airway aggression and development of inflammatory processes that will be involved in an increased cardiorespiratory morbidity and mortality.

The ACs will influence the distribution pattern of infectious diseases, increasing the risk of infection, especially for vector-borne diseases.

Due to the growing evidence it is important to recognize the impact of ACs in public health, evaluating its importance in the incidence of respiratory diseases, exacerbation of chronic diseases and population mortality. It is crucial to deduce strategies that will be able to decrease the population's vulnerability through the implementation of preventive measures that point to the reduction of mortality and social dysfunction associated with the ACs effects.

**KEY WORDS**

Climate changes, Global warming, Meteorological parameters, Aeroallergens and Respiratory Diseases.

**LISTA DE ABREVIATURAS E ACRÓNIMOS**

<b>ACs</b> – Alterações Climáticas	<b>INF-gama</b> – Interferão Gama
<b>AG</b> – Aquecimento Global	<b>LBA</b> – Lavado bronco-alveolar
<b>CO<sub>2</sub></b> – Dióxido de Carbono	<b>LDL</b> – Lipoproteínas de baixa densidade
<b>DEP</b> – Partículas de Exaustão do Diesel	<b>MCH II</b> – Complexo de
<b>DPOC</b> – Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica	histocompatibilidade II
<b>ECP</b> – Proteína Catiónica Eosinofílica	<b>NH<sub>3</sub></b> - Metano
<b>FEV<sub>1</sub></b> – Volume Expiratório Forçado no 1º segundo	<b>NO</b> – Óxido Nítrico
<b>FVC</b> – Capacidade Vital Forçada	<b>NO<sub>2</sub></b> – Dióxido de Nitrogénio
<b>GM-CSF</b> – Fator estimulante das colónias de granulócitos-macrófagos	<b>O<sub>3</sub></b> – Ozono
<b>GH</b> – Hormona do crescimento	<b>OMS</b> – Organização Mundial de Saúde
<b>HCFC</b> – hidroclorofluorcarbonetos	<b>IPCC</b> - Painel Intergovernamental das Alterações Climáticas
<b>HDL</b> – Lipoproteínas de alta densidade	<b>PM</b> – Material Particulado
<b>HFC</b> - hidrofluorcarbonetos	<b>ppm</b> – partes por milhão
<b>HIV</b> – Vírus da imunodeficiência humana	<b>SO<sub>2</sub></b> – Dióxido de Enxofre
<b>HTA</b> – Hipertensão Arterial	<b>SU</b> – Serviço de Urgência
<b>IgE</b> – Imunoglobulina E	<b>TGF-<math>\alpha</math></b> – Fator de Necrose Tumoral Alfa
<b>IL-X</b> – Interleucina X, onde X representa um algarismo	<b>TNF</b> – Fator de Necrose Tumoral
	<b>UV</b> – Ultravioleta
	<b><math>\mu</math>m</b> – micrómetros

**ÍNDICE**

<b>I. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>9</b>
<b>II. OBJETIVOS.....</b>	<b>11</b>
<b>III. MATERIAL E MÉTODOS.....</b>	<b>12</b>
<b>IV. A INFLUÊNCIA DAS ALTERAÇÕES CLIMÁTICAS NAS PATOLOGIAS RESPIRATÓRIAS.....</b>	<b>13</b>
<b>A. DADOS EPIDEMIOLÓGICOS.....</b>	<b>14</b>
<b>B. FATORES DE RISCO.....</b>	<b>16</b>
<b>i. Eventos climáticos extremos.....</b>	<b>16</b>
<b>a. Calor.....</b>	<b>16</b>
<b>b. Frio.....</b>	<b>20</b>
<b>ii. Poluição.....</b>	<b>23</b>
<b>a. Ozono.....</b>	<b>24</b>
<b>b. Dióxido de Azoto.....</b>	<b>27</b>
<b>c. Dióxido de Enxofre.....</b>	<b>27</b>
<b>d. Material particulado.....</b>	<b>28</b>
<b>e. Partículas de exaustão do diesel.....</b>	<b>29</b>
<b>iii. Alergénios aéreos.....</b>	<b>30</b>
<b>a. Pólenes.....</b>	<b>30</b>
<b>b. Esporos.....</b>	<b>33</b>
<b>iv. Outros.....</b>	<b>34</b>
<b>a. Tempestades.....</b>	<b>36</b>
<b>C. POPULAÇÕES DE RISCO.....</b>	<b>38</b>
<b>i. Crianças.....</b>	<b>38</b>



---

ii. Idosos.....	41
iii. Grávidas.....	47
<b>D. EFEITOS SOBRE A SAÚDE.....</b>	<b>49</b>
i. Patologias Respiratórias.....	49
a. Rinite Alérgica.....	49
b. Asma.....	51
c. Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica.....	54
d. Infecções Respiratórias.....	55
ii. Patologias cardio-cerebrovasculares.....	57
iii. Patologias Infeciosas.....	58
<b>E. MEDIDAS DE PREVENÇÃO E ADAPTAÇÃO.....</b>	<b>61</b>
<b>V. DISCUSSÃO E CONCLUSÕES.....</b>	<b>64</b>
<b>VI. AGRADECIMENTOS.....</b>	<b>66</b>
<b>VII. BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>67</b>

## I. INTRODUÇÃO

As ACs têm, ao longo dos anos, vindo a manifestar-se de forma mais frequente e modo mais intenso a nível dos diversos sistemas físicos e biológicos, exercendo efeitos diretos e indiretos sobre o ambiente e a população humana, influenciando a sua saúde, bem-estar e economia. O avanço tecnológico verificado a partir da revolução industrial, levou a que o consumo de energia que cada um de nós necessita para satisfazer a crescente qualidade de vida das populações fosse cada vez maior, o que se refletiu num contínuo aumento da emissão de gases com efeito de estufa para a atmosfera e conseqüente aumento da exposição dos indivíduos aos poluentes.

O aumento dos eventos climatéricos extremos, assim como a diminuição da qualidade do ar e conseqüente desestabilização do equilíbrio natural dos diferentes sistemas terrestres, fazem com que ocorra um aumento da incidência de doenças relacionadas com as temperaturas extremas, a alteração do padrão epidemiológico de doenças dependentes de vetores (mosquitos), o aumento da exposição a diversas toxinas ambientais e o conseqüente aumento da incidência de doenças respiratórias, cardiovasculares e mentais.<sup>1</sup>

Os eventos atmosféricos que mais influenciam a saúde humana são as alterações das temperaturas médias e das condições meteorológicas (precipitação, humidade e vento) que, por sua vez, são influenciadas por diversos fatores tais como a distribuição geográfica das ondas de calor, dos furacões e tempestades, a ocorrência de incêndios, a alteração da distribuição de vetores ou até mesmo o aumento dos poluentes atmosféricos que têm vindo a se modificar devido ao aquecimento global. Para além disso, a alteração da qualidade do ar com o aumento dos níveis de CO<sub>2</sub> e outros poluentes atmosféricos, e antecipação e maior duração dos períodos polínicos, faz com que ocorra maior probabilidade de desenvolver doença respiratória (rinite alérgica, asma, bronquite crónica) e cardiovascular, aumentando a mortalidade e morbilidade das populações.

A vulnerabilidade das populações vai depender dos mais diversos fatores, sendo maior em regiões demograficamente vulneráveis e sectores sociais mais pobres, assim como faixas etárias mais suscetíveis, como é o caso das crianças, idosos e grávidas. O aumento da mortalidade, que se observa principalmente na faixa etária idosa, é maioritariamente devido a doenças respiratórias, cardiovasculares e cerebrovasculares, podendo as mesmas ser intensificadas em certos ambientes, como por exemplo os chamados fenómenos de “ilha de calor” que se fazem sentir em populações urbanas durante os dias mais quentes.<sup>2</sup> Também as crianças são igualmente mais afetadas devido ao seu desenvolvimento fisiológico imaturo. Por outro lado, os efeitos sobre as populações têm também incidências distintas, sendo evidente a diferença entre os continentes e até mesmo dentro destes, sendo a mesma dependente de diversos fatores socioeconómicos como a economia e encargos de saúde, a presença de infraestruturas e modelos de promoção e prevenção para a saúde e até mesmo a distribuição das populações.

Muitos dos estudos realizados até a data visam compreender o efeito das ACs relativamente à poluição atmosférica na saúde humana, sendo muito pobre o estudo sobre o efeito da temperatura ambiente na suscetibilidade humana para a doença.

O efeito que as ACs trazem para a saúde e bem-estar das populações é evidente, sendo por isso necessário encontrar e implementar medidas que combatem estas alterações.

## II. OBJETIVOS

O presente artigo de revisão visa rever e analisar a informação existente sobre o efeito das ACs na saúde humana, particularmente no que respeita ao sistema respiratório, revendo o efeito dos diversos poluentes atmosféricos (CO<sub>2</sub>, O<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>, PM e DEP) sobre as vias aéreas e percebendo de que forma a alteração dos diversos fatores ambientais, tais como as temperaturas extremas ou chuvas intensas, influenciam de forma direta e indireta a saúde humana.

Desta forma pretende-se entender de que forma as ACs vão afetar a incidência e prevalência de doenças do aparelho respiratório (rinite alérgica, asma, doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC)) e outras doenças relacionadas, tais como doenças alérgicas, cardiovasculares e infecciosas.

Pretende-se, também, definir e sugerir medidas práticas de prevenção primária, secundária e terciária que visem alterar a conjuntura atual das populações, para que as mesmas possam responder de forma eficaz a estas alterações, que colocam em risco a saúde pública.

### III. MATERIAL E MÉTODOS

A pesquisa de informação para a realização do presente trabalho foi efetuada com base na leitura e compilação de informação presente em artigos científicos indexados nos motores de busca de base de dados digitais “PubMed” e “b-ON”, assim como na consulta de relatórios técnicos de entidades como a Organização Mundial da Saúde (OMS). Para esta pesquisa usaram-se os seguintes termos em combinação: “Climate Changes”, “Global warming”, “Meteorological parameters”, “Aeroallergens” e “Respiratory Diseases”. Para cada pesquisa foram definidos filtros com restrição para artigos editados em inglês, português ou espanhol, com disponibilização de resumo/*abstract* para consulta prévia e com data de publicação compreendida entre 1990 e 2013. A seleção dos trabalhos a incluir foi realizada com base na leitura do resumo/*abstract* dos mesmos, a partir da qual foi inferida a pertinência da sua inclusão no presente artigo. O reduzido número de estudos documentados e a informação incompleta e pouco sustentada presente em alguns destes, fizeram com que se apresentassem dificuldades acrescidas na elaboração do presente artigo. Contudo, o conhecimento limitado sobre este tema fomentou a curiosidade e estimulou uma investigação mais cuidadosa, a fim de cumprir os objetivos propostos.

#### IV. A INFLUÊNCIA DAS ALTERAÇÕES CLIMÁTICAS NAS PATOLOGIAS RESPIRATÓRIAS

Os gases de estufa são os principais responsáveis pelas ACs que se vêm a sentir nas últimas décadas, sendo o CO<sub>2</sub> o principal gás responsável pelo fenómeno do aquecimento global, e também outros como óxido nítrico (NO), metano (NH<sub>3</sub>), hidrofluorcarbonetos (HFC) ou hidroclorofluorcarbonetos (HCFC).<sup>3,4</sup> Diversos indicadores sugerem o fenómeno do aquecimento global, como por exemplo o aumento da temperatura na superfície terrestre e nos oceanos, a subida do nível do mar, aumento dos níveis de humidade e diminuição dos glaciares árticos.<sup>1,3,5-9</sup>

A relação existente entre as ACs e a sua influência sobre a incidência e prevalência das patologias respiratórias permanece ainda pouco definida. As evidências sobre esta relação são, no entanto, cada vez maiores. As mesmas são sustentadas pela crescente incidência e prevalência das patologias respiratórias, relacionadas com o aumento de poluentes atmosféricos e poluição do ar interior, das ondas de calor e dos fogos florestais, e pela alteração da distribuição geográfica e temporal dos níveis de pólenes e agentes infecciosos associados a um aumento da temperatura e concentração de CO<sub>2</sub> troposférico.<sup>3</sup>

Para melhor compreender estas influências, é necessário entender de que forma as temperaturas elevadas influenciam a capacidade de uma comunidade se adaptar a essas modificações repentinas, percebendo de que forma o organismo humano reage à exposição a poluentes atmosféricos e a períodos de calor extremo, e de que forma as ACs modificam a produção, distribuição e alergenicidade de pólenes. É também importante reconhecer a sua influência no padrão de distribuição e sazonalidade das doenças respiratórias infecciosas e doenças mediadas por vetores, assim como a influência da precipitação, humidade e eventos climatéricos extremos na mortalidade.

## A. DADOS EPIDEMIOLÓGICOS

As ACs são uma preocupação para a saúde mundial, uma vez que os impactos que estas promovem sobre a mesma são evidentes: aumento da morbidade e mortalidade no decorrer de ondas de calor, aumento da frequência de episódios agudos de doenças cardiorrespiratórias associado às elevadas concentrações de O<sub>3</sub>, modificação da frequência de doenças alérgicas respiratórias pela alteração espacial e temporal dos alérgenos (pólenes e esporos) e aumento da predisposição a doenças infecciosas transmitidas por vetores<sup>10</sup>. Estes impactos não afetam apenas as pessoas com doença respiratória, mas também aumenta a incidência e prevalência nas que previamente não a possuíam.<sup>10</sup>

Segundo a OMS, estima-se que anualmente as ACs sejam responsáveis por cerca de 300.000 mortes e por aproximadamente 5 milhões de anos de vida ajustados por incapacidade<sup>11</sup>, devido a efeitos diretos e indiretos, tais como a influência na disponibilidade de alimentos e água potável.<sup>12</sup>

Na Europa, as mudanças na temperatura e no número de períodos de calor extremo associados às mudanças climáticas preveem uma mudança significativa da mortalidade por doença respiratória.<sup>13</sup> Atualmente, a mortalidade aumenta 1 a 4% por cada aumento de 1°C na temperatura acima de um determinado limiar<sup>14,15</sup> e espera-se que, no futuro, esses efeitos sejam mais intensos na região mediterrânea, onde o aumento da mortalidade será 3 vezes superior, em comparação com as regiões do norte europeu, onde o aumento será duas vezes superior.<sup>13</sup>

As ACs parecem ter particular efeito nas doenças respiratórias. Atualmente, estas são a segunda maior causa de doença na Europa, no que diz respeito a mortalidade, prevalência e custos<sup>16</sup>, principalmente devido ao contínuo aumento da incidência e prevalência da asma e doenças alérgicas.<sup>2</sup> Este aumento ocorre igualmente a nível global. A OMS estima que cerca de 300 milhões de pessoas em todo o mundo são portadoras de asma, e que cerca de um

quarto de milhão acaba por falecer anualmente devido a esta patologia.<sup>2</sup> Tal efeito ocorre paralelamente ao aumento da prevalência de alergias respiratórias, que parece estar intimamente relacionado com os efeitos das ACs nas temperaturas extremas, níveis atmosféricos de poluentes e alergénios e modificação dos padrões de transmissão das doenças.<sup>2</sup>

Por outro lado, o aumento da ocorrência de eventos climatéricos extremos como tornados, tempestades e inundações, promove o aumento da prevalência de doenças infecciosas, doenças mentais e mortes diretas por afogamento e trauma. Verifica-se que, desde os anos 70, a mortalidade devida ao aumento da incidência de doenças tais como a diarreia, malária e desnutrição (principalmente em países em desenvolvimento) elevou-se para cerca de 150.000 mortos por ano.<sup>5</sup>



## **B. FATORES DE RISCO**

### **i. Eventos climáticos extremos**

Devido às ACs, observam-se um conjunto de efeitos relacionados com as mesmas, entre os quais o aumento do número de mortes relacionadas com o calor e o frio.<sup>17-19</sup> O elevado impacto que estas exercem sobre a saúde pública devido à patologia respiratória, faz com que esta temática se torne uma importante preocupação para as sociedades, no presente e no futuro.<sup>10</sup> É conhecido que a mortalidade associada às condições meteorológicas apresenta uma variação sazonal, verificando-se um excesso de mortalidade no inverno e nos dias mais quentes no verão.<sup>20</sup>

#### **a. Calor**

Desde a implementação da revolução industrial, na década de 70, o aquecimento global tem vindo a se tornar cada vez mais evidente, verificando-se um aumento das temperaturas médias, essencialmente devido à emissão de gases com efeito de estufa para a atmosfera.<sup>12,21</sup> De acordo com o Painel Intergovernamental das Alterações Climáticas (IPCC), nos últimos 50 anos, os dias e noites quentes tornaram-se mais frequentes (com mais de 90% de especificidade)<sup>21-22</sup>, prevendo-se que nos próximos anos este aumento ocorra substancialmente na Europa, para cerca de 3 vezes mais na região mediterrânica e 2 vezes mais na região do norte.<sup>13</sup>

As ondas de calor, que são definidas por altos níveis de temperatura média e humidade durante o dia, assim como altas temperaturas durante a noite, estão a aumentar em frequência e duração, não apenas na região do mediterrâneo, mas também no norte europeu<sup>23</sup>, resultando num aumento da mortalidade e morbidade principalmente devido a patologias respiratórias e cardíacas.<sup>10,17,22,24</sup> Vários estudos epidemiológicos apoiam este aumento, como por exemplo os números observados na onda de calor em 2003 que afetou a Europa, que registou

temperaturas superiores a 35°C nas primeiras duas semanas de Agosto, e que resultou em mais de 70.000 mortes<sup>12,23,25</sup>, a onda de calor de 2006, onde foram medidas temperaturas nunca antes atingidas na Europa, e a onda que afetou, em 2010, a Europa ocidental, onde se alcançaram as temperaturas mais altas dos últimos 140 anos, tendo se refletido num excesso de 55.000 mortes na Rússia<sup>13</sup>. Estas ondas fazem-se sentir com maior gravidade em zonas urbanas, devido à forte urbanização e ao facto de o solo ser revestido por cimento e asfalto, pelo que se verifica uma maior captação de calor e, conseqüentemente, um aumento das temperaturas em cerca de 5°C durante o dia e noite.<sup>9</sup> Este fenómeno é denominado por “ilhas de calor”.<sup>12,13,17</sup>

O efeito das ondas de calor na mortalidade está bem documentado, tendo sido alvo de investigação por parte de vários estudos epidemiológicos que visam compreender de que forma os efeitos relacionados com o calor influenciam a saúde pública. Estudos realizados em cidades europeias verificaram que os efeitos são maiores nas cidades da área mediterrânica, em comparação com as cidades do norte, para todas as causas, pelo facto das ondas de calor serem mais frequentes e as temperaturas igualmente mais elevadas.<sup>13,23,26</sup> Os mesmos estudos observaram que a mortalidade no decorrer das ondas de calor é maior que fora dos períodos da mesma, para as causas respiratórias e cardiovasculares.<sup>26</sup> Nestes estudos verifica-se que a mortalidade respiratória é superior à cardiovascular<sup>13,18,23</sup>, sendo a mesma maior em mulheres com idades entre os 75-84 anos<sup>21,23,27,28</sup>, onde o aumento é superior a 4,5%.<sup>21</sup> Com base nos dados recentes, e tendo em conta o panorama do aquecimento global, é esperado que as taxas de mortalidade venham a aumentar no futuro. Um estudo realizado em Portugal (Lisboa) projeta que a mortalidade de 5,4 - 6 por 100000 entre 1980-1998 aumente para cerca de 7,3 - 35,6 por 100000 até 2050.<sup>29</sup>

A percentagem de urgências associadas ao aumento de 1 grau na temperatura média entre os 25-30°C ocorre essencialmente por doença respiratória, aumentando ainda mais

quando as temperaturas médias ultrapassam os 30°C.<sup>14</sup> Os eventos cardiovasculares estão também aumentados quando se verifica um aumento da temperatura média, fazendo-se sentir principalmente na população mais idosa.<sup>14,26</sup>

Os internamentos hospitalares durante as ondas de calor são igualmente maioritariamente devidos a doenças respiratórias.<sup>22</sup> Um estudo realizado no norte europeu estimou um aumento de cerca de 0,8% por cada grau de aumento na temperatura, no número total de internamentos hospitalares por patologia respiratória.<sup>27</sup> No entanto, o impacto das ondas de calor parece ser mais elevado na mortalidade, em comparação com os internamentos hospitalares, o que sugere que muitas destas pessoas morrem antes de chegar ao hospital.<sup>13</sup>

A mortalidade devida ao calor está intimamente relacionada com o aumento extremo das temperaturas em relação às temperaturas médias no início do verão, altura em que as populações ainda não tiveram tempo de se adaptar às elevadas temperaturas, estando as populações das latitudes médias mais predispostas a tais elevações.<sup>17</sup> Este aumento de mortalidade, relacionado com aumentos mais baixos da temperatura, faz com que se pense que o fator “mudança de temperatura” possa ter um efeito mais notório do que as altas temperaturas por si só.<sup>24</sup> No entanto, as elevadas temperaturas mantidas durante longos períodos de tempo no decorrer das ondas de calor causam o aumento dramático da mortalidade e morbidade respiratória, sendo cerca de 3 vezes superior nos episódios de maior duração e intensidade.<sup>23,13</sup> Este fenómeno é descrito como “efeito de adição da onda de calor”.<sup>28</sup> Este efeito é biologicamente plausível, porque os sucessivos dias de calor induzem um maior stresse no sistema de termorregulação corporal, levando a um aumento da circulação sanguínea periférica com diminuição consequente da vascularização dos órgãos, de modo a aumentar o arrefecimento corporal, aumentando-se assim a pressão sanguínea e as taxas respiratórias.<sup>28</sup> Quando este efeito se mantém por vários dias, faz com que o organismo se torne incapaz de recuperar destas alterações, uma vez que não existem períodos mais frios

a intercalar as ondas de calor.<sup>30</sup> Para além disso, a maior viscosidade sanguínea devido à desidratação e elevação do colesterol podem desencadear efeitos na saúde relacionados com o calor.<sup>28</sup> Esta situação é ainda agravada por fatores que dificultam a transpiração, tais como a elevada humidade, a redução das correntes de ar e drogas anticolinérgicas.<sup>28</sup> As síndromes manifestadas pelos doentes incluem desidratação, hipertermia, mal-estar, hiponatremia, cólica renal e falência renal, tendo estas sido definidas como “síndrome da doença da onda de calor”.<sup>14</sup>

As altas temperaturas são também responsáveis pelo aumento dos níveis de O<sub>3</sub><sup>13,19,31</sup> e outros poluentes (principalmente as PM<sub>10</sub> e NO<sub>2</sub>) no ar atmosférico, especialmente em zonas onde a qualidade do ar é diminuída.<sup>32</sup> Estudos realizados em Londres, Itália<sup>32</sup> e França<sup>33</sup> revelaram que os efeitos da poluição são mais significativos no decorrer das épocas quentes, em comparação com as épocas mais frias. Com a diminuição da qualidade do ar, verifica-se um aumento dos casos de asma e DPOC<sup>17</sup>, principalmente em crianças<sup>12</sup>, e também de fibrose pulmonar idiopática, carcinoma do pulmão e infeções respiratórias agudas baixas.<sup>3</sup>

O aumento do calor provoca igualmente uma modificação na reprodução e prevalência de vetores de doenças e de vírus, promovendo uma maior incidência de doenças infecciosas.<sup>17</sup> Para além disso, as altas temperaturas promovem também a antecipação e aumento da duração das épocas polínicas, prolongando assim o tempo de exposição a diversos alérgenos e aumentando da incidência de doenças alérgicas.<sup>17</sup>

Estes efeitos vão afetar de forma diferente os organismos, dependendo da idade, sexo e até mesmo da existência de patologia prévia<sup>28</sup>, promovendo um maior risco de desenvolvimento ou exacerbação de doença respiratória, cardiovascular e neoplásica.<sup>30</sup> Para além disso, o número de mortes por suicídio parece igualmente aumentar durante as ondas de calor.<sup>30</sup> Deste modo, a taxa de mortalidade durante estes períodos vai estar dependente das diferentes vulnerabilidades que as populações apresentam, como por exemplo da existência de

patologia crónica (diabetes, hipertensão arterial (HTA), patologia cardíaca)<sup>12</sup>, da localização geográfica e do estatuto socioeconómico.<sup>3,12,14,17,28</sup> Existe uma tendência para que os números de mortes venham a aumentar, estando a gravidade deste aumento igualmente dependente da qualidade e disponibilidade de infraestruturas capazes de responder a estas alterações.<sup>17</sup> As populações das cidades dos países em desenvolvimento são mais predispostas e vulneráveis ao calor extremo, muito devido à falta de infraestruturas e recursos para se adaptarem.<sup>17</sup> Também a ocorrência de ondas de calor nas altas latitudes pode representar uma maior vulnerabilidade pelo facto de a capacidade adaptativa destas populações, menos habituadas a climas quentes, ser menor, por exemplo, pelo facto de as suas casas não serem adequadas aos climas quentes.<sup>34</sup> No entanto, o aumento das temperaturas pode ter efeito positivo para a saúde humana, pelo facto de diminuir a sobrevivência de alguns hospedeiros e as taxas de mortalidade no inverno devido a doenças respiratórias no hemisfério norte.<sup>24,35</sup>

### **b. Frio**

É conhecido que a mortalidade está associada às condições meteorológicas e que esta apresenta uma variação sazonal, verificando-se um excesso de mortalidade durante o inverno.<sup>20</sup> Em estudos desenvolvidos na Europa, verificou-se um aumento da mortalidade no inverno relacionado não só com as baixas temperaturas, mas também com epidemias virais, entre as quais o vírus Influenza.<sup>20</sup> Verificou-se igualmente que a temperatura, no período frio, está inversamente relacionada com a mortalidade e que, nas cidades mais quentes (Europa central e Mediterrâneo), os efeitos das temperaturas frias é maior, tendo-se verificado maiores taxas de mortalidade de inverno nesses países.<sup>20</sup> Nos países mais quentes, o efeito do frio é mais significativo para a mortalidade respiratória, não tendo sido este efeito tão pronunciado para a doença cardiovascular e cardíaca isquémica.<sup>3,20,36,37</sup> Num estudo realizado em 15 cidades europeias, que avaliou o efeito da diminuição da temperatura, a curto prazo, sobre a

mortalidade da população, verificou-se que a diminuição de 1°C na temperatura está associada a 1,35% de aumento na mortalidade total diária e a 3,30%, 1,72% e 1,25% de aumento na mortalidade por doença respiratória, cardiovascular e cerebrovascular, respetivamente, tendo o mesmo sido maior na população idosa.<sup>20</sup>

Verificou-se que a temperatura média de inverno é um importante modificador da mortalidade (maiores temperaturas médias foram associadas a maiores efeitos do frio).<sup>20</sup> Segundo alguns estudos, o sexo feminino e a existência prévia de doença respiratória parecem modificar a mortalidade durante os períodos frios.<sup>22,38</sup> O menor grau de educação e os indivíduos de raça negra parecem ter suscetibilidade aumentada.<sup>20</sup> Os países com maior pobreza, desigualdade económica e menores acessos a cuidados de saúde parecem ter maior excesso de mortalidade no inverno.<sup>20</sup> A humidade média relativa pode também explicar uma percentagem substancial dos efeitos da mortalidade total por doença cardiovascular.<sup>20</sup> Deste modo, maiores temperaturas médias e maior humidade são associados a maior efeito na mortalidade relacionada com o frio.

A associação entre o ar frio e a patologia respiratória e cardiovascular é, deste modo, evidente, sendo o aumento da mortalidade durante as ondas de frio resultante maioritariamente do aumento da incidência de doenças cardiopulmonares. A redução da função pulmonar está associada ao frio, quer no ambiente interno, quer no decorrer de passeios ao ar livre. A diminuição de 1°C na temperatura abaixo dos 5°C está associada com um aumento de 10% nas consultas devido a problemas respiratórios.<sup>24</sup> O frio está principalmente relacionado com o aparecimento ou agravamento de asma, DPOC e doenças infecciosas. O ar frio tem a capacidade de desencadear uma crise de asma num indivíduo e, durante os meses de inverno, existe um limite claro de temperatura abaixo do qual a mortalidade aumenta significativamente.<sup>24</sup> Para muitos pacientes com asma, o ar frio potencia a bronco-constricção, particularmente quando combinado com o exercício, provavelmente pelo

arrefecimento das vias aéreas e libertação de mediadores.<sup>24</sup> É importante que os pacientes asmáticos estejam conscientes deste facto e evitem a prática de exercícios durante os dias mais frios.<sup>24</sup> Em pacientes com doença pulmonar, o frio está também associado a um aumento dos internamentos por DPOC. Os mecanismos pelos quais as temperaturas baixas podem aumentar o risco de doença cardiovascular permanecem ainda desconhecidos. No entanto, vários fatores demonstraram variações sazonais claras com as baixas temperaturas, entre os quais o aumento do colesterol e fibrinogénio plasmáticos e das contagens de glóbulos vermelhos e brancos no sangue<sup>28</sup>, aumentando também a viscosidade sanguínea e pressão arterial.<sup>20</sup>

Uma vez que a mortalidade é maior no decorrer da estação fria, a ocorrência de invernos mais amenos poderia resultar numa redução da mortalidade, especialmente em países que não estão bem adaptados ao frio.<sup>22</sup> Num ambiente mais frio, o aumento das temperaturas pode representar um efeito benéfico para a saúde, uma vez que o aumento total da mortalidade durante os meses de inverno é relativo a doenças infecciosas e não diretamente relacionados com o efeito do frio. Vários estudos avaliaram a associação entre o aumento da temperatura e a mortalidade e morbilidade durante os períodos de temperaturas baixas, parecendo que esse aumento faz diminuir os parâmetros anteriormente referidos.<sup>8,28</sup>

A associação entre o clima frio e a mortalidade, com base em diferentes fatores, tais como características do clima, fatores culturais, sociodemográficos e de saúde, evidenciam que a mortalidade relacionada com o frio representa um importante problema de saúde pública por toda a Europa, não devendo, por isso, ser menosprezado. É importante que haja uma maior intervenção na investigação dos possíveis fatores que aumentam esta mortalidade, de modo a que se desenvolvam estratégias capazes de minimizar os efeitos negativos do frio na mortalidade das populações.<sup>20</sup> Mais estudos são necessários para compreender de que

forma cada clima, comunidade e fatores individuais influenciam o efeito do frio na mortalidade.<sup>20</sup>

## ii. Poluição

O IPCC afirma que a concentração dos gases de estufa na atmosfera, tais como CO<sub>2</sub>, CH<sub>4</sub> e NO, têm vindo a aumentar desde 1750, como resultado do aumento da atividade humana e uso excessivo de combustíveis fósseis<sup>2</sup>, o que se reflete num aumento das temperaturas globais em cerca de 0,7°C desde metade do século 20.<sup>1,35,39,40</sup> O futuro aumento das emissões e concentrações atmosféricas dos gases antropogénicos terão como resultado um aumento cada vez maior da temperatura na superfície terrestre. No que respeita à concentração de CO<sub>2</sub>, estima-se que, atualmente, as concentrações deste gás atinjam as 500 partes por milhão (ppm). Até o final deste século, os seus valores poderão atingir as 1100 ppm, levando a um aumento da temperatura em cerca de 1,1 – 6,4°C, dependendo da quantidade de gases emitidos para a atmosfera.<sup>1,2,9,35,39,40</sup> Para além deste aquecimento, outras ACs são esperadas, entre as quais um aumento da intensidade e frequência da precipitação nas altas latitudes e diminuição nas regiões temperadas do mediterrâneo, ciclones tropicais mais intensos (furacões e tempestades) e deslocamento polar das tempestades tropicais, com consequente mudança do padrão dos ventos, precipitação e temperaturas.<sup>35,40</sup>

Nas últimas 3 décadas, observou-se um aumento do número de casos de patologia respiratória alérgica, como rinite alérgica e asma brônquica, o que levou a que inúmeros estudos de causalidade/efeito fossem desenvolvidos no âmbito de identificar possíveis causas para este aumento.<sup>39,41-45</sup> Os mesmos revelaram que o aumento da prevalência destas doenças devido a interação entre as vias aéreas e os poluentes atmosféricos é muito grande.<sup>43-45</sup> A dimensão dos resultados leva a considerar que, na Europa, o fator ambiental com maior impacto na saúde é a poluição.<sup>22</sup>



Um conjunto de estudos têm vindo a demonstrar que, nas últimas décadas, a variação na produção, dispersão e alergenicidade dos pólenes e esporos é, em parte, devida à alteração dos fatores climáticos<sup>35</sup> e aos poluentes atmosféricos urbanos.<sup>39</sup> Estes causam um aumento do efeito dos alérgenos nos indivíduos e consequente aparecimento e exacerbação de doenças respiratórias alérgicas, tais como a rinite alérgica e asma.<sup>2,39</sup> A exposição do homem à poluição atmosférica modifica a resposta das vias aéreas a alérgenos inalados, principalmente em indivíduos predispostos, estando mais suscetíveis à afeção por patologias alérgicas respiratórias as pessoas que habitam em áreas urbanas, comparativamente com as que vivem em áreas rurais.<sup>43,45,1,9,4</sup> A resposta individual à exposição é também dependente das fontes e componentes do ar poluído, dos diversos agentes climáticos que alteram a sua concentração e dispersão na atmosfera (calor, humidade e pressão atmosféricas)<sup>1</sup> e do tempo de exposição dos indivíduos aos poluentes.<sup>35,43,45</sup>

A poluição atmosférica está relacionada com o aumento da morbidade e mortalidade respiratória e cardiovascular, principalmente devido às alterações provocadas pela constante exposição aos elevados níveis de poluição que promovem a disrupção da barreira muco-ciliar, promovendo a inflamação das vias aéreas e facilitação das respostas inflamatórias primárias induzidas pelos alérgenos, devido ao aumento da penetração e contacto com as células do sistema imunitário.<sup>1,2,9,43,45,46</sup> Os poluentes principalmente relacionados com estas alterações, mais frequentemente associados a áreas urbanas e de intenso tráfego automóvel, são o O<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>, PM e DEP.<sup>9,43</sup>

#### **a. Ozono**

A relação entre os níveis atmosféricos de O<sub>3</sub> e a ocorrência de patologia respiratória é conhecida. Dado que este é um gás que aumenta consistentemente com as ACs, é importante conhecer os seus efeitos e repercussões nas populações. O O<sub>3</sub> é o principal componente dos

oxidantes fotoquímicos do “smog”, constituindo cerca de 90% dos níveis de oxidantes totais em cidades que possuem um clima moderado, tais como as cidades da área mediterrânica.<sup>45,47</sup> Este é formado por uma reação fotoquímica que envolve radiação ultravioleta (UV) e uma mistura de gases atmosféricos, o NO<sub>2</sub> e os hidrocarbonetos, que são derivados das emissões automóveis.<sup>2,43,45</sup> Normalmente, o O<sub>3</sub> excede os níveis “seguros” nas cidades do sul europeu, particularmente nas cidades da baía mediterrânica, onde o fenómeno do “smog” é frequentemente observado, principalmente no decorrer de dias quentes no verão.<sup>43,47</sup> Verifica-se este fenómeno principalmente pelo facto de as elevadas temperaturas favorecem a produção de O<sub>3</sub>, mesmo que não ocorra o aumento das suas moléculas percussoras.<sup>2</sup>

Fisiologicamente, cerca de 40-60% do O<sub>3</sub> inalado é absorvido pelas vias aéreas superiores, sendo que o restante pode atingir as vias aéreas inferiores, podendo assim afetar ambas.<sup>43,45,47</sup> A inalação de grandes quantidades de O<sub>3</sub> leva à deterioração da função pulmonar e causa o aumento da reatividade das vias aéreas a agentes broncoconstritores específicos e não específicos, causando por isso um aumento do risco de exacerbações de asma em pacientes asmáticos<sup>43,45</sup>, principalmente nas 24-48 horas após a exposição.<sup>46</sup> Os níveis elevados de O<sub>3</sub> levam a um aumento da mortalidade respiratória, assim como o aumento do número de admissões de crianças nos serviços de urgência (SU), por crises de asma.<sup>45</sup>

Os efeitos do O<sub>3</sub> no sistema respiratório incluem uma diminuição da função pulmonar essencialmente por aumento da reatividade das vias aéreas, disrupção da sua mucosa e inflamação das mesmas.<sup>1,43,45,47</sup> Esta promove um aumento intracelular de espécies reativas de oxigénio (ROS) e altera, assim, a permeabilidade das células epiteliais, facilitando a penetração de alergénios e toxinas inaladas por parte das vias aéreas, induzindo o aumento de mediadores inflamatórios (IL-1 (interleucina 1), IL-6, IL-8 e fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ )).<sup>43,45,47</sup> Para além disso, vai também promover a diminuição da *clearance* mucociliar

das vias aéreas. Os efeitos causados por parte do  $O_3$  nos asmáticos são muito mais graves, inferindo-se que isso se deve essencialmente à existência de inflamação crónica das vias aéreas inferiores.<sup>48</sup> O mecanismo primário induzido pelo  $O_3$  corresponde à diminuição do volume expiratório forçado no 1º segundo ( $FEV_1$ ), sendo este causado por uma inibição do esforço inspiratório mediada por via neuronal envolvendo as fibras C.<sup>45</sup> Vários estudos demonstraram que ambientes com altas concentrações de  $O_3$  estão associados a maior número de ataques de asma e de admissões hospitalares e visitas ao SU por DPOC, nos dias após terem sido medidos altos níveis deste gás na atmosfera.<sup>45</sup> Por outro lado, a exposição a pequenas quantidades de  $O_3$  por longos períodos de tempo associados ao exercício parecem também aumentar o risco de crises de asma.<sup>45</sup>

O  $O_3$  aumenta a morbidade devida a asma por aumento da inflamação das vias aéreas, verificando-se o aumento dos níveis dos mediadores inflamatórios, o IL-6, IL-8, fator estimulante das colónias dos granulócitos-macrófagos (GM-CSF) e fibronectina no lavado bronco-alveolar (LBA).<sup>45,47</sup> Outros estudos observaram um aumento de neutrófilos, citocinas e sinais de aumento da permeabilidade epiteliais em indivíduos com asma após a exposição ao  $O_3$ , assim como o aumento dos eosinófilos no LBA.<sup>47</sup>

O aumento da exposição ao  $O_3$  em indivíduos com inflamação prévia das vias aéreas aumenta a suscetibilidade ao aparecimento de sintomas obstrutivos e exacerbações de asma.<sup>43-45,47</sup> A inalação de  $O_3$  causa também a redução da tolerância ao exercício em indivíduos asmáticos e não asmáticos.<sup>45,47</sup> O aumento da exposição a  $O_3$  aumenta a suscetibilidade de indivíduos alérgicos aos antígenos alérgico-específicos, provocando uma diminuição de cerca de 20% do  $FEV_1$  com doses baixas de alérgenos em indivíduos previamente expostos a baixas concentrações de  $O_3$ .<sup>45</sup> A poluição atmosférica e exercício praticado no exterior contribuem para o desenvolvimento de asma, pois aumentam a inflamação das vias aéreas e a sua resposta aos poluentes.

### **b. Dióxido de Azoto**

O  $\text{NO}_2$  é um poluente oxidante menos reativo e menos potente do que o  $\text{O}_3$ <sup>10,45</sup> e é produzido pela reação do nitrogénio com o oxigénio na presença de elevadas temperaturas.<sup>2</sup> A sua principal fonte de produção é a queima de combustíveis fósseis por parte dos automóveis e as indústrias. É um precursor do chamado “smog” e, normalmente, em conjunto com os hidrocarbonetos, por meio de uma reação fotoquímica envolvendo radiação UV, formam o  $\text{O}_3$ .<sup>43</sup>

Apesar de, em pacientes asmáticos, não estar relacionado com a ocorrência de modificações na função brônquica<sup>43</sup>, vários estudos, apesar de inconsistentes, revelam que o aumento da exposição ao  $\text{NO}_2$  parece ter um papel importante no que respeita ao aumento da prevalência de asma e rinite e ao agravamento da diminuição aguda da função pulmonar em indivíduos asmáticos.<sup>43,46</sup>

A exposição a  $\text{NO}_2$  está associada a modificações agudas e crónicas da função pulmonar, incluindo infiltração neutrofílica brônquica, aumento da produção de citocinas inflamatórias e, conseqüentemente, o aumento da resposta inflamatória a alérgenos em indivíduos com asma.<sup>31</sup> Desta forma ocorre um aumento da resistência das vias aéreas, sensação de “aperto no peito” e aumento de infeções virais.<sup>49</sup> Também pode causar, nas crianças, problemas neurológicos e, nos adultos, problemas cardiovasculares.<sup>49</sup>

### **c. Dióxido de Enxofre**

O  $\text{SO}_2$  está principalmente associado à atividade industrial, resultando da combustão de substâncias que contêm altos teores de enxofre.<sup>43</sup> A nível respiratório, induz uma broncoconstrição aguda em indivíduos asmáticos ou saudáveis (quando expostos a concentrações mais elevadas), que estão expostos durante longos períodos de tempo ou que possuem altas taxas de ventilação, por exemplo durante o exercício.<sup>43</sup>

A exposição conjunta com outros agentes ambientais pode causar exacerbação do broncospasmo.<sup>43</sup> O SO<sub>2</sub> e O<sub>3</sub> levam à modelação da inflamação das vias aéreas em pacientes atópicos, com asma ou rinite alérgica, por causarem o aumento dos mediadores inflamatórios ao nível das células epiteliais brônquicas, principalmente pelo aumento significativo da resposta alérgica induzida pela libertação de proteína catiónica eosinofílica (ECP).<sup>45,50</sup>

#### **d. Material particulado**

As PM's são um dos principais poluentes da atmosfera urbana, sendo constituídas por uma mistura de partículas sólidas e líquidas de diferentes origens, que podem também conter pequenos grãos de pólen, esporos fúngicos e outros alérgenos aéreos.<sup>43,45</sup>

As PM's inaladas que têm tamanho inferior a 10 micrómetros (µm) são designadas PM<sub>10</sub> e as inferiores a 2,5 µm, PM<sub>2,5</sub>.<sup>21</sup> O pulmão distal retém as PM<sub>2,5</sub>, enquanto as maiores que 5 µm e inferiores a 10 µm ficam retidas nas vias aéreas proximais, sendo estas últimas eliminadas pela atividade mucociliar, caso a mucosa respiratória se encontre intacta.<sup>10,43,45</sup>

Estas estão associadas a um aumento da mortalidade devido a doenças cardiovasculares e respiratórias, assim como episódios de exacerbação de asma alérgica, bronquite crónica, infeção do trato respiratório e aumento dos internamentos hospitalares pelos mesmos, sendo responsáveis, segundo a OMS, pela morte de mais de 500.000 indivíduos por ano a nível mundial.<sup>32,45,49</sup>

As PM<sub>2,5</sub> penetram profundamente nas vias aéreas, causando a inflamação dos alvéolos, pelo aumento dos neutrófilos e monócitos<sup>2</sup>, que pode ser responsável pela variação da coagulabilidade sanguínea e pela libertação de mediadores inflamatórios, favorecendo assim a ocorrência de episódios agudos de doença cardiorrespiratória.<sup>10,43,45</sup> Alguns metais presentes nos constituintes das PM's (ferro) promovem a formação de radicais de oxigénio, com consequentes efeitos respiratórios adversos.<sup>45</sup> Por outro lado, exposição crónica aumenta

sintomas e redução da função pulmonar em crianças asmáticas e está associada a maior mortalidade devido a carcinoma do pulmão em adultos.<sup>10</sup>

#### **e. Partículas de exaustão do diesel**

Estas são partículas, de natureza hidrofóbica, constituídas por hidrocarbonetos.<sup>45</sup> São capazes de penetrar na árvore brônquica, depositando-se nas mucosas das vias aéreas. Devido à sua natureza hidrofóbica, difundem-se através da membrana celular e ligam-se a um recetor citosólico, com o qual formam um complexo que conseqüentemente exerce uma ação nuclear, modificando o crescimento e diferenciação de diferentes células.<sup>2,43,45</sup>

A exposição aguda causa irritação do nariz e olhos, assim como cefaleias, fadiga, náuseas, e modificações na função pulmonar.<sup>10,43,46</sup> A exposição crónica promove diminuição da função pulmonar e produção de expetoração.<sup>10,43,45</sup> Para além disso, estes modificam a resposta inflamatória em indivíduos geneticamente predispostos para a atopia por ter um papel adjuvante no efeito imunológico da síntese de imunoglobulina E (IgE), influenciando a sua sensibilidade para alérgenos aéreos.<sup>2,43,45</sup> Verifica-se o aumento dos neutrófilos, linfócitos T e macrófagos alveolares, assim como mediadores inflamatórios IL-6, IL-8 e TGF- $\alpha$ , tendo por isso um papel importante na resposta inflamatória alérgica.<sup>2,46</sup> As DEP podem também absorver grãos de pólen, levando a que ocorra uma retenção prolongada de alérgenos, aumentando assim a resposta mediada por IgE, devido ao seu efeito hidrofóbico. As células epiteliais humanas e macrófagos fagocitam as DEP, que por sua vez promovem a produção de citocinas inflamatórias IL-6, IL-8, GM-CSF.<sup>2</sup> A IL-8 aumenta na mucosa nasal e pulmonar de indivíduos asmáticos e com rinite e promove a ativação quimiotática de linfócitos, neutrófilos e eosinófilos, causando uma resposta histamínica via plasma, promovendo a contração muscular das vias aéreas e aumento da hiper-reatividade das mesmas.<sup>2,45</sup>

### iii. Alergénios aéreos

As ACs representam uma ameaça para os pacientes afetados por doenças alérgicas respiratórias, tais como a rinite alérgica e asma<sup>39</sup> por provocarem alterações nos níveis aéreos de alerígenos e esporos fúngicos.<sup>1,31,35,40,43-45</sup> Estes efeitos fazem-se sentir principalmente pelo facto de se verificar uma diminuição dos meses de inverno, o que não é benéfico, uma vez que as baixas temperaturas reduzem a produção de esporos pelos fungos e também estão associadas a uma diminuição das contagens de pólenes no ar, devido à redução da floração das plantas durante o decorrer dos meses mais frios.<sup>49</sup>

Vários estudos têm vindo a demonstrar, nas últimas décadas, uma variação na produção, dispersão e alergenicidade dos pólenes e esporos, que variam de região para região e que são influenciados não só pelas condições climáticas, mas também pelos poluentes atmosféricos.<sup>1,31,35,39,40,45</sup> O estudo dos níveis de pólenes atmosféricos ao nível do norte da Europa demonstraram que em países tais como Inglaterra, Dinamarca, Holanda, Bélgica, Suíça e Áustria, o início da época de polinização das plantas ocorre antecipadamente, em relação à restante Europa, verificando-se igualmente em Inglaterra, Dinamarca, Holanda e Bélgica um maior pico de concentração dos mesmos.<sup>2,31,51</sup>

#### a. Pólenes

As recentes modificações na produção de pólenes por parte das plantas são, em grande parte, devidas a fatores ambientais diretamente dependentes das condições meteorológicas (tais como a humidade, a temperatura e a exposição solar) e do aumento do teor de CO<sub>2</sub> na atmosfera.<sup>39,52</sup> Algumas plantas são particularmente sensíveis ao clima em resposta às modificações na temperatura, precipitação e níveis de CO<sub>2</sub> atmosférico.<sup>40,52</sup> Comparativamente às áreas rurais, verifica-se que nas áreas urbanas os níveis de CO<sub>2</sub> são 30%

superiores e a temperatura é, em média, 2°C superior, observando-se por isso um maior crescimento e produção de pólenes por parte das plantas.<sup>46,53</sup>

O aumento das temperaturas no inverno e primavera leva a uma antecipação da polinização das plantas e o aumento das temperaturas no verão promovem um prolongamento do tempo de polinização das mesmas.<sup>4,43,45,47,51</sup> As áreas analisadas em vários estudos europeus demonstraram significativas modificações no início da época de polinização, que são consistentes com o consequente aquecimento, tendo-se verificado uma antecipação da época de polinização em diversas espécies como Oliveira, Bétula, Artemísia, Urticaceae, Gramíneas e Carvalho.<sup>4,39,31,40,47,51,52</sup> O efeito da temperatura nas diferentes regiões foi evidente, tendo-se descrito uma antecipação da floração de algumas plantas em cerca de 6 dias nas regiões bálticas e Europa ocidental.<sup>35,39,43,52</sup> O aumento da duração do período de polinização durante o verão foi verificado principalmente para aquelas que têm floração tardia.<sup>35,47,52</sup> Devido ao fenómeno de “ilhas de calor”, observado nas áreas urbanas, as altas temperaturas que se geram, aliadas aos elevados níveis de CO<sub>2</sub> atmosférico, levam a que a polinização em meios urbanos ocorra cerca de 2-4 dias mais cedo que nos meios rurais.<sup>1,4,31,35,39,43,45,52</sup> Desta forma observa-se que, de facto, existe uma forte relação entre as ACs e o início de polinização e duração da época polínica das diferentes espécies, que irá também variar conforme as regiões.<sup>47</sup>

As modificações observadas na produção de pólen por parte das plantas é não só afetada diretamente pelos fatores meteorológicos, mas também pelos elevados níveis de CO<sub>2</sub> atmosféricos.<sup>1,39,31,35</sup> O crescimento das plantas em ambientes ricos em CO<sub>2</sub> demonstrou um aumento na biomassa das plantas, devido ao aumento da fotossíntese e melhor capacidade das plantas para se desenvolverem e reproduzirem<sup>1,2,31,35</sup>, aumentando-se a sua capacidade de floração e, conseqüentemente, o aumento da produção de pólenes por parte das mesmas.<sup>31,35</sup>



Para além disso verificou-se que fatores como a exposição solar, precipitação e temperatura são preditores desta intensificação.<sup>35</sup>

A alergenicidade dos pólenes vai estar não só afetada pelo aumento da sua concentração na atmosfera, mas também pela modificação dos alérgenos que estes têm na sua constituição. Em baixos níveis de exposição a determinadas espécies e poluentes, nenhum efeito é observado.<sup>45</sup> No entanto, quando o nível de exposição aumenta, podem ocorrer modificações bioquímicas nas plantas.<sup>35,45</sup> A exposição prolongada a poluentes atmosféricos leva a que estes sejam absorvidos pelas plantas (pelas suas folhas ou então pelas suas raízes, devido à sua deposição no solo), causando modificações ao nível da expressão genética em resposta às agressões dos mesmos, afetando a estrutura metabólica das plantas e modificando as proteínas produzidas por estas, inclusive as proteínas dos alérgenos.<sup>35,43,45</sup> Este mecanismo de modificação genética determina um aumento da alergenicidade das plantas.<sup>35</sup> Por exemplo, algumas plantas expostas a elevados níveis de CO<sub>2</sub> produzem uma maior percentagem de urushiol insaturado, que é mais antigénico.<sup>2</sup> No entanto, vários fatores influenciam estas interações, incluindo o tipo de poluente, a espécie de planta, o balanço nutricional, as condições do solo e fatores climáticos.<sup>45</sup> A alteração da alergenicidade é verificada em vários estudos que concluem que a quantidade de proteínas antigénicas presentes nos pólenes dos meios rurais (baixos níveis de CO<sub>2</sub> e poluição) é menor que a encontrada em meios urbanos (altos níveis de CO<sub>2</sub> e poluição).<sup>35</sup> Num caso mais específico, verificou-se, por exemplo, que a planta *Ambrosia artemisiifolia*, quando sujeita a altas concentrações de CO<sub>2</sub>, apresenta maiores concentrações de alérgenos nos seus grãos de pólen.<sup>35</sup>

Por outro lado, os poluentes podem também interagir diretamente com a superfície dos pólenes, modificando a morfologia dos antigénios de ligação dos alérgenos, alterando o seu potencial de alergenicidade.<sup>1,43,45,49</sup> Esta interação foi verificada em vários estudos que compararam os grãos de pólen colhidos em zonas nas proximidades de autoestradas com

elevado tráfego e de outras áreas com elevados níveis de poluição, tendo-se verificado que os mesmos são cobertos por um maior número de micropartículas (normalmente com tamanho inferior a 5 µm).<sup>43,45</sup> Os poluentes podem ainda alterar a alergenicidade de partículas de origem vegetal de tamanho paucimicrónico.<sup>2,47</sup> Uma vez que estas partículas têm a capacidade de penetrar, juntamente com o ar inspirado, profundamente na árvore brônquica, observa-se uma maior capacidade de desenvolvimento de quadros de doença respiratória (asma).<sup>2</sup>

As ACs são também responsáveis pela alteração emissão, dispersão, transporte e deposição dos alergénios, principalmente devido a modificações na circulação de ar atmosférico.<sup>39,40,47</sup> Estas vão provocar a alteração dos habitats naturais, fazendo com que muitas espécies se extingam e que outras a sejam substituídas, devido ao fenómeno de expansão territorial.<sup>39,40,47</sup> Tais alterações podem levar a uma modificação dos alergénios e da sua diversidade no ar atmosférico, nas diferentes regiões.<sup>39</sup> Também os ventos e as tempestades podem ser responsáveis pelo transporte de pólenes e outros alergénios aéreos, por longas distâncias, pela atmosfera, levando à sua deposição em regiões nas quais os mesmos não são frequentes<sup>1,31,35,39,47</sup>, potenciando-se o desenvolvimento de sensibilização das populações para alergénios aos quais não são frequentemente expostas, potenciando-se o desenvolvimento de doença alérgica.

### **b. Esporos**

O aumento das temperaturas promove também um aumento do crescimento e função de fungos.<sup>35</sup> A maior produção e dispersão de esporos estão associadas ao aumento da humidade e aos ventos fortes.<sup>35</sup> Os agentes que mais frequentemente estão associados a hospitalizações por crises asmáticas e que alteram a produção de esporos nestas condições são *Alternaria alternata*, *Cladosporium herbarum* e *Aspergillus fumigatus*.<sup>35,46</sup> No caso dos *Cladosporium*, estes aumentam a concentração atmosférica de esporos quando se verifica um

aumento da temperatura e da humidade.<sup>9,53</sup> No caso de *Alternaria*, esse aumento ocorreu principalmente relacionado com o aumento da precipitação e das temperaturas, sendo que a antecipação do período de esporulação e prolongamento do mesmo foram atribuídos ao aumento das temperaturas no inverno e no início da primavera.<sup>9,40,53</sup>

Estes fungos irão ter um papel importante no desenvolvimento de doenças alérgicas do trato respiratório, que estão particularmente envolvidas no desenvolvimento, persistência e severidade de doenças das vias aéreas inferiores, como é o caso da asma.<sup>53</sup> Uma vez que os esporos são demasiado grandes para penetrar na via aérea, o desenvolvimento de doenças alérgicas é essencialmente devido às poeiras libertadas nas áreas onde os fungos crescem e consequente excreção de enzimas digestivas, as proteases, uma vez que estas vão possuir capacidade de causar inflamação das vias aéreas por aumento da infiltração por eosinófilos e mastócitos, promovendo a produção de IgE e outras proteínas que estimulam recetores ativadores das proteases.<sup>46</sup>

#### **iv. Outros**

Atualmente, os efeitos das ACs são evidenciados pelas alterações na distribuição, intensidade e frequência da precipitação, tempestades, cheias e furacões, assim como de eventos climatéricos extremos tais como ondas de calor e secas.<sup>1</sup> Em algumas regiões europeias, como é o caso da Europa do norte, é esperada uma intensificação da precipitação e em outras zonas, como é o caso da zona mediterrânica, são esperados períodos de calor intenso e consequentemente secas.<sup>1,10</sup> Em Itália, em 20 anos, o aumento da temperatura média foi cerca de 0,6°C.<sup>45</sup> Este aquecimento foi acompanhado por um aumento da redução da precipitação em cerca de 15%, tendo as chuvas passado a ser mais concentradas em curtos períodos de tempo, promovendo tempestades e cheias mais intensas.<sup>45</sup> Cada vez mais certo é

que o aumento destes eventos extremos é essencialmente devido ao aumento dos gases de estufa e conseqüente efeito de aquecimento global.

Os longos períodos de seca e baixos níveis de humidade vão também ser responsáveis pelo aumento da frequência de fogos florestais. Os grandes fogos que afetam a área do mediterrâneo (Grécia, Itália, Espanha e Portugal) vão também ter um papel importante na emissão de poluentes para a atmosfera, principalmente de PM's, que aumentam significativamente o risco de episódios de doença respiratória aguda e irritação ocular [16, 64].<sup>1,54</sup>

Quer as alterações climáticas ocorram de forma gradual ou abrupta, a população humana vai sofrer conseqüências na sua qualidade de vida e saúde. Os oficiais de saúde pública preveem um aumento dos danos, doenças e mortes relacionadas com os desastres naturais e as ondas de calor, assim como a maior incidência de doenças infecciosas relacionadas com a alimentação, qualidade da água e prevalência de vetores.<sup>42</sup> As alterações climáticas e as temperaturas extremas têm impacto na incidência das doenças infecciosas, afetando a reprodução e sobrevivência quer dos agentes infecciosos (como vírus, bactérias e protozoários) e também dos seus vetores (mosquitos e carrapatos).<sup>5</sup> Segundo a OMS, desde os anos 70 tem-se vindo a observar um aumento da mortalidade para cerca de 150000 mortos por ano devido ao aumento da incidência de doenças como a diarreia, malária e desnutrição (principalmente em países em desenvolvimento).<sup>5</sup>

Estes efeitos sobre a saúde não terão uma distribuição uniforme, sendo que os mesmos irão variar consoante a região geográfica, latitude, altitude, características da população, nível de desenvolvimento e capacidade de acesso a infraestruturas de saúde pública.<sup>2</sup>

### a. Tempestades

Devido às ACs, é esperado que, em algumas regiões, a ocorrência de episódios de chuva intensa sejam cada vez mais frequentes.<sup>35,39</sup> As tempestades ocorridas durante as épocas polínicas vão estar associadas a picos de incidência de ataques de asma severos em várias localizações.<sup>1,31,35,39,45</sup> Estes fenómenos ocorrem essencialmente no final da primavera e verão, alturas em que existem grandes quantidades de grãos de pólen no solo e atmosfera.<sup>1</sup>

Este efeito ocorre devido ao facto de, durante as chuvas, se promover a produção de aerossóis e de os esporos e grãos pólenes sofrerem rotura osmótica, após contacto com a água, o que promove a formação de partículas mais pequenas e com maior capacidade de penetração no aparelho respiratório, aumentando assim a capacidade de desenvolver reações alérgicas ou exacerbações de quadros de asma.<sup>1,35,45,47</sup> Estes vão libertar parte do seu conteúdo para a atmosfera, principalmente grânulos transportadores de alergénios com 0,5-2,5  $\mu\text{m}$ .<sup>45,47</sup> Por outro lado, o ar mais frio faz com que os grãos de pólen e partículas fiquem mais concentrados ao nível do solo, o que promove uma maior exposição dos indivíduos aos mesmos.<sup>47</sup>

O primeiro episódio relatado ocorreu em 1985 em Inglaterra, onde se verificou um aumento das admissões hospitalares por casos de asma alérgica durante um período de chuvas intensas.<sup>35</sup> Neste estudo verificou-se que, no período de 16 horas, 26 indivíduos asmáticos foram tratados no hospital de Birmingham, em comparação com os 2 a 3 casos que foram tratados no decorrer do mesmo período que antecedeu a tempestade.<sup>45</sup> Para além disso, este fenómeno foi acompanhado de um aumento rápido de visitas aos SU e internamentos hospitalares por asma.<sup>35,45</sup> No decorrer deste fenómeno, não houve medição de níveis anormais de poluição mas houve uma forte associação com o aumento do pólen de gramíneas.<sup>45</sup> Os grãos de gramíneas têm uma média de 30  $\mu\text{m}$  de diâmetro, induzindo assim rinite alérgica em indivíduos atópicos.<sup>45</sup> No entanto, após rotura, eles vão libertar o seu

conteúdo citoplasmático, incluindo as partículas respiráveis, designadas partículas paucimicrônicas transportadoras de alérgenos, que contêm, principalmente amido e que podem penetrar até o nível brônquico, induzindo asma.<sup>45</sup>

No início da tempestade, a liberação dos fragmentos de pólenes do solo onde se distribuem resulta num grande aumento dos níveis de alérgenos respiráveis no ar. Prevendo estes fenômenos, os indivíduos afetados por alergia aos pólenes podem tomar medidas preventivas, tais como evitar sair à rua durante estes períodos.<sup>1,45</sup>

## C. POPULAÇÕES DE RISCO

Toda a população mundial está predisposta às alterações anteriormente descritas. No entanto, existem grupos que mostram uma maior suscetibilidade, entre os quais as crianças, os idosos, as grávidas, as pessoas que vivem em condições mais desfavorecidas, os indivíduos imunocomprometidos e os que sofrem de patologias crónicas.<sup>12,14,55-60</sup> Por exemplo, em populações expostas de forma semelhante a determinados níveis de poluentes atmosféricos, verificou-se que a diminuição da função pulmonar e aumento da resposta inflamatória eram mais graves em determinados grupos de pessoas, em especial as crianças, idosos e grávidas.<sup>26</sup>

Devido a estas alterações, é importante que os indivíduos sejam incentivados a modificar hábitos e tomar medidas que ajudem a modificar e contrariar as ACs, diminuindo a emissão de gases com efeito de estufa para a atmosfera e reduzindo a exposição a fatores de risco que aumentem a probabilidade de vir a desenvolver doença.<sup>12,55,56</sup>

### i. Crianças

As crianças são uma subpopulação que é particularmente vulnerável às ACs. Muitos são os mecanismos pelos quais as ACs vão afetar a vulnerabilidade das crianças à aquisição e desenvolvimento de doenças, entre as quais a poluição ambiental (que vão promover uma diminuição da função pulmonar, maior probabilidade de desenvolvimento de cancro, asma, e outras doenças respiratórias), as ondas de calor (que aumentam as doenças respiratórias, doença renal, desequilíbrios eletrolíticos, febre e nascimento prematuro), e outros efeitos indiretos devido à malnutrição, diminuição da qualidade da água e aumento de doenças alérgicas e infecciosas [57-64].<sup>25,55-59,61,62</sup>

As crianças possuem um conjunto de particularidades específicas que fazem com que tenham maior sensibilidade para os efeitos das ACs, entre as quais os sistemas de termorregulação pouco desenvolvidos e maior área de superfície corporal em relação à sua

massa total, que promove uma maior transferência de calor e frio entre o corpo e o ambiente, as maiores taxas de atividade metabólica e menor índice cardíaco, que lhes confere uma menor capacidade de adaptação orgânica a alterações ambientais, a dependência de cuidados por parte dos seus protetores e o próprio comportamento, que leva a que participem mais ativamente em atividades no ambiente exterior, o que as expõe mais intensivamente aos efeitos das temperaturas extremas e próprios vetores de doenças infecciosas.<sup>26,25, 55-57,62,61</sup> Por exemplo, a sua maior suscetibilidade ao efeito da poluição atmosférica ocorre principalmente devido à maior exposição a que estão sujeitas por permanecerem mais tempo no ambiente exterior, principalmente durante o verão (altura em que, por exemplo, as altas temperaturas favorecem a maior concentração de O<sub>3</sub> troposférico) e por terem maiores taxas respiratórias em comparação com os adultos (o que confere uma maior capacidade de inalação dos poluentes).<sup>49,57,62</sup> Em adição, o facto de estes possuírem um sistema imunitário e desenvolvimento orgânico imaturos, faz com que a suscetibilidade para o desenvolvimento de doença seja maior e que, conseqüentemente, as taxas de mortalidade infantil aumentem significativamente.<sup>49</sup> Para além disso, a exposição prolongada das crianças aos poluentes promove o aumento do risco do desenvolvimento, mais tardiamente, de síndrome metabólico, HTA, diabetes mellitus e outras patologias crónicas.<sup>49</sup>

No entanto, a afeção deste grupo é muito heterogénea, dependendo do estado nutricional e de vacinação, da capacidade de acesso a infraestruturas de cuidados de saúde e das diferentes faixas etárias deste grupo, que condicionam características específicas a nível fisiológico e no que concerne à capacidade de adaptação às ACs.<sup>57,62</sup> Por exemplo, crianças com menos de 1 ano são mais suscetíveis às ondas de calor pela sua quase ausente capacidade de autocuidados e sistemas de termorregulação ainda muito imaturos<sup>57</sup>, enquanto que crianças com 5-14 anos podem estar mais expostas a poluição atmosférica pelo facto de desenvolverem maior número de atividades no ambiente exterior.<sup>55</sup> A OMS estima que mais



de 88% das doenças devidas às ACs nas crianças seja correspondente à faixa etária abaixo dos 5 anos de idade, por apresentarem maior imaturidade e dependência.<sup>49,59</sup>

A exposição aos alérgenos na infância parece causar sensibilização para o desenvolvimento de asma e outras condições atópicas, como rinite alérgica e eczema, sendo esta probabilidade tanto maior quanto mais intensa for a exposição e quanto mais cedo a mesma ocorrer.<sup>42,57</sup> Alguns estudos apontam que o mês de nascimento de uma criança pode influenciar o risco de sensibilização alérgica e desenvolvimento de asma, possivelmente devido ao facto do período pós-natal ocorrer associado às épocas polínicas, o que contribui para uma maior probabilidade de desenvolvimento de doença atópica.<sup>35,39</sup> Verificou-se que crianças nascidas depois da época polínica, nas quais as mães estiveram expostas a elevadas concentrações de pólenes, não demonstraram aumento do risco de desenvolvimento de atopia.<sup>35,39</sup> No entanto, quando expostas a elevadas concentrações de pólenes durante os 3 primeiros meses de vida, o risco já foi significativo.<sup>35,39</sup> Por outro lado, o risco de desenvolvimento de doença atópica é menor após os 3 primeiros meses de idade.<sup>35,39</sup>

O calor e o frio vão também afetar a incidência de casos de doenças infecciosas nas crianças, incluindo doenças gastrointestinais, malária e doenças respiratórias.<sup>55,62</sup> Relativamente às patologias respiratórias, a suscetibilidade das crianças para o seu desenvolvimento é elevada no decorrer de ondas de calor, principalmente devido ao facto das suas vias aéreas ainda se encontrarem em desenvolvimento, o que pode resultar em exacerbação de patologia respiratória crónica que leva a um aumento de mortalidade durante estes períodos.<sup>56,57</sup> Um dos mecanismos conhecidos deve-se ao aumento dos níveis de O<sub>3</sub> troposférico e PM<sub>2.5</sub> nos dias mais quentes, uma vez que estes representam importantes irritantes das vias aéreas.<sup>56</sup> Por outro lado, as infeções respiratórias são mais frequentes durante a infância e períodos mais frios devido aos efeitos adversos do frio na resistência do sistema imunitário em relação às infeções respiratórias, assim como devido ao facto dessas

baixas temperaturas proporcionarem bronco-constricção e maior sobrevivência de bactérias e vírus.<sup>57</sup> Para além disso, estas infeções vão também demonstrar um aumento da probabilidade de desenvolvimento de doenças crónicas das vias aéreas na vida adulta. As lesões agudas provocadas por bactérias patogénicas comuns, tais como estafilococos áureos, são normalmente associadas a recuperação completa e função pulmonar normal.<sup>26</sup> No entanto, as infeções virais devido a vírus sincicial respiratório, influenza, adenovírus e a clamídia, podem produzir efeitos mais duradouros, sendo as crianças que resistem a estas infeções mais suscetíveis ao desenvolvimento de DPOC na vida adulta.<sup>26,57</sup>

O aquecimento das regiões mais frias pode ter algum efeito benéfico nas crianças, reduzindo a morte e incidência de doenças relacionadas com o frio, como as diarreias virais e infeções respiratórias.<sup>55</sup> No entanto os efeitos negativos sobre a saúde destas populações vão se sobrepor a estes efeitos benéficos.<sup>55</sup>

## **ii. Idosos**

A idade foi identificada como sendo um importante modificador das admissões hospitalares por doença respiratória, sendo que a idade avançada apresentou uma maior suscetibilidade às mudanças de temperatura.<sup>28</sup> Segundo a OMS, o número de indivíduos idosos a nível mundial aumenta a cada ano, principalmente nos países desenvolvidos. A evidente vulnerabilidade deste grupo etário às ACs faz com que seja importante reconhecer de que forma o ambiente vai influenciar o envelhecimento e alterar a qualidade de vida destes indivíduos.<sup>28</sup>

O aparelho respiratório representa uma das maiores superfícies de contacto entre os meios interno e externo. Por este facto, estudos recentes indicam que o envelhecimento do aparelho respiratório (principalmente acima dos 65 anos) representa um maior risco relativamente a agressões ambientais, tais como poluentes atmosféricos, alergénios aéreos,

agentes infecciosos e alterações do clima.<sup>26</sup> No entanto, a compreensão dos mecanismos de adaptação subjacentes ao aumento da suscetibilidade não são ainda muito bem entendidos, sendo importante compreender de que modo o envelhecimento deste aparelho, assim como os mecanismos subjacentes, influenciam a vulnerabilidade destes indivíduos e de que forma o ambiente e a exposição a fatores de risco contribuem para a agressão do mesmo.<sup>26</sup>

Fisiologicamente, a função pulmonar diminui com a idade, sendo esta influenciada e agravada pela exposição a agentes oxidantes, tais como o fumo do tabaco, pela inflamação pulmonar crónica e pelas doenças cardiopulmonares.<sup>26</sup> A diminuição da capacidade antioxidante com a idade relaciona-se com o aumento do risco de mortalidade por diversas causas.<sup>26</sup> O desenvolvimento do pulmão fica completo entre os 20-25 anos, iniciando depois um envelhecimento progressivo que se associa a uma diminuição progressiva da função pulmonar.<sup>26</sup> Para além disso, a eficácia da musculatura respiratória vai diminuindo com a idade, o que prejudica o reflexo da tosse, importante para a clearance aérea. A deposição, retenção e *clearance* de partículas também se modifica nas idades mais avançadas, principalmente devido ao facto do parênquima pulmonar perder a sua estrutura de suporte, ocorrendo dilatação dos espaços aéreos, mimetizando o enfisema senil.<sup>26</sup> Esta modificação parece dever-se à diminuição das fibras elásticas e aumento da deposição de colagénio tipo III ao nível das paredes alveolares, como tentativa de mecanismo reparador. É também observada uma modificação nos recetores das vias aéreas, importantes para a sua homeostasia.<sup>26</sup> Ocorre uma diminuição recetor da substância P (receptor da neuroquinina I), e da sua afinidade para a mesma, e também modificações em alguns subtipos de recetores muscarínicos e recetores acoplados a proteínas G.<sup>26</sup> Estas mudanças estruturais e funcionais no pulmão normal podem levar e predispor as populações idosas a falhas na capacidade ventilatória quando expostas a determinados fatores stressantes.<sup>26</sup>

A teoria do envelhecimento é essencialmente sustentada pela hipótese do stresse oxidativo ou dos radicais livres. A acumulação de ROS nas células promove alterações reversíveis e irreversíveis nas proteínas (por carbonilação ou por nitro-modificações), lípidos (derivados lipídicos hidroperoxidados) e no DNA (por adição ou quebra) que eventualmente levam a uma perda da função molecular.<sup>26</sup> O pulmão humano é continuamente exposto a partículas que possuem atividade intrínseca de radicais livres, tais como o fumo do tabaco, aerossóis ambiente aéreo, pó de carvão ou sílica e DEP que vão ter capacidade de catalisar a geração de ROS, assim como outras toxinas exogêneas que ativam as células pulmonares a produzir ROS.<sup>26</sup> Para se defender contra o stress oxidativo, o pulmão desencadeia a ativação de um conjunto de mecanismos específicos de redução das ROS.<sup>26</sup> Estes mecanismos envolvem reações enzimáticas da superóxido-dismutase (SOD), glutathiona-peroxidase e catalases ou componentes não enzimáticos tais como vitamina A, C e E, uratos, ferritina, ceruloplasmina, surfactante e ubiquinonas.<sup>26</sup> Ao longo do tempo, estas defesas tornam-se mais debilitadas, observando-se alterações tais como a diminuição do ácido ascórbico e dos níveis de glutathiona, assim como das SOD e glutathiona-peroxidase nos tecidos pulmonares.<sup>26</sup> O factor 2 relacionado com NF-E2 (NRF2) é um fator de transcrição que protege as células e tecidos do stress oxidativo pela ativação da proteção antioxidante e de enzimas desintoxicantes.<sup>26</sup> A sua expressão é diminuída nos macrófagos alveolares de pacientes idosos fumadores e com DPOC, em comparação com indivíduos jovens.<sup>26</sup> Estas alterações podem levar a uma diminuição das respostas adaptativas do pulmão às agressões, promovendo uma paragem do crescimento celular e défice de expressão de genes responsáveis pela reparação.<sup>26</sup>

A nível imunológico é também possível observar um conjunto de alterações que modificam a imunidade inata e adquirida. No que respeita à imunidade adquirida, esta envolve as funções das células apresentadoras de antígenos, células fagocíticas, mediadores inflamatórios libertados por leucócitos, linfócitos natural killers, moléculas antimicrobianas

(como o NO), proteínas associadas ao surfactante, defensinas, lactoferrinas e complemento.<sup>26</sup> A atividade fagocítica dos neutrófilos e macrófagos no sangue periférico não se alteram com a idade.<sup>26</sup> No entanto, a capacidade de auto-proliferação dos neutrófilos, assim como a capacidade de eliminar agentes infecciosos, está diminuída nos idosos.<sup>26</sup> Em indivíduos idosos, os neutrófilos têm um aumento da produção de ROS e apoptose diminuída, verificando-se um prolongamento da sua presença no sangue periférico e tecidos locais, aumentando assim a indução de danos a esses níveis.<sup>26</sup> Os macrófagos demonstram uma alteração na apresentação de antígenos, e uma diminuição da apresentação de moléculas do complexo de histocompatibilidade (MHC) II.<sup>26</sup> Apesar de o número de células natural killer aumentar com a idade, a sua capacidade efectora citotóxica e de produção de interferão gama e IL-8 em resposta a IL-2 vai estar diminuída.<sup>26</sup> As células dendríticas, que têm um importante papel na iniciação de uma resposta imune adaptativa, estão reduzidas no sangue periférico e nos folículos linfóides dos idosos.<sup>26</sup> Em adição, a quimiotaxia e fagocitose das células dendríticas são prejudicadas, pelo que a estimulação de células T nativas CD41 no desenvolvimento de uma resposta adaptativa a um antígeno pode falhar.<sup>26</sup> Ocorre também a diminuição de células T no sangue periférico dos idosos, e redução significativa dos seus recetores, o que promove um declínio da resposta imunitária de adaptação e imunorresistência.<sup>26</sup> As células hematopoiéticas pluripotentes representam um importante componente na manutenção do sistema imunitário, estando diminuídas com o envelhecimento. Pelo facto do volume de tecido hematopoiético na medula óssea diminuir com a idade, verifica-se uma diminuição da produção de células B, assim como menor capacidade de proliferação e diminuição da capacidade de serem ativadas em idosos.<sup>26</sup> A quantidade e eficácia dos anticorpos produzidos em resposta a um antígeno estão também diminuídas.<sup>26</sup> As modificações no LBA têm sido observadas com o envelhecimento. A redução da capacidade adaptativa do sistema imune está associada à estimulação do sistema imunitário inato e é super-regulada por agressões

ambientais externas ou pela estimulação antigénica interna associada a stresse oxidativo, criando-se um estado pró-inflamatório com a idade.<sup>26</sup> A inflamação é importante na fisiopatologia das doenças obstrutivas pulmonares, tais como asma, bronquite crónica e enfisema. Uma doença com importante aumento nas populações idosas é a asma, apresentando nestes indivíduos características únicas que podem refletir importantes mudanças na função das células imunes do tipo B e T nos idosos, células essas que se relacionam com a alergia.<sup>26</sup>

As modificações a nível hormonal parecem também influenciar a perda de tecido pulmonar, a função respiratória e a função muscular periférica. Com o envelhecimento ocorrem mudanças no eixo hipotálamo-pituitária-adrenal e nos níveis da hormona de crescimento (GH), fator de crescimento insulina “like”, estrogénios, glucocorticoides, testosterona e vitamina D.<sup>26</sup> O declínio da GH com a idade ocorre paralelamente a modificações na composição corporal, tais como redução da massa corporal e densidade mineral óssea e aumento da gordura visceral.<sup>26</sup> As mudanças hormonais estão associadas a um declínio da função pulmonar, estando a perda de massa corporal associada à hiper-reatividade e redução progressiva da capacidade vital forçada (FVC), FEV1 e razão FEV1:FVC.<sup>26</sup>

Todas estas alterações vão contribuir para que o idoso seja mais suscetível às agressões do meio externo, fazendo com que a sua capacidade defensiva e de adaptação fique limitada, levando a um comprometimento da sua função primária.<sup>26</sup> Os impactos das ACs sobre o idoso vão ainda ser agravados pelo facto de estes possuírem uma maior predisposição para condições médicas pré-existentes, tais como doenças respiratórias e cardiovasculares, que vão ser responsáveis por um aumento do risco de mortalidade e morbidade.<sup>26</sup> Desta forma, os idosos não vão conseguir tolerar de forma eficaz as ACs sendo mais sensíveis a mudanças extremas de temperatura, particularmente o calor.<sup>26</sup> De forma indireta, a poluição

atmosférica associada às elevadas temperaturas, como o aumento da produção de O<sub>3</sub>, podem influenciar a sua saúde, havendo evidências crescentes que sugerem que o O<sub>3</sub> e as elevadas temperaturas afetam de forma eficaz a mortalidade, estando relacionados com um maior número de recorrência a serviços médicos, principalmente pelos idosos.<sup>26</sup> O O<sub>3</sub> promove uma redução da função pulmonar.<sup>26</sup> Estudos revelaram que a capacidade de resposta à agressão provocada pelo O<sub>3</sub> foi mais baixa entre os idosos, em comparação com indivíduos mais jovens, tendo um efeito agudo sobre a função pulmonar dos mesmos, podendo estes efeitos ser modificados por polimorfismos específicos dos genes antioxidantes ou então por condições de saúde pré-existentes tais como a obesidade e a hiper-reatividade das vias aéreas.<sup>26</sup> As PM's vão também representar um importante papel na influência da mortalidade dos idosos. O envelhecimento está associado a uma acumulação progressiva destas partículas a nível pulmonar, sendo os idosos, principalmente depois dos 65 anos, mais sensíveis aos seus efeitos adversos.<sup>26</sup> Esta acumulação parece estar associada a uma aumento da incidência de patologia respiratória grave, assim como doenças cardíacas e circulatórias que podem contribuir para o aumento da suscetibilidade dos indivíduos idosos para os efeitos adversos dos poluentes inalados.<sup>26</sup>

Por fim, os idosos são mais suscetíveis a grande variedade de infeções respiratórias. A subnutrição, deterioração da mecânica pulmonar e diminuição da imunidade com a idade representam um papel importante no aumento da suscetibilidade destes indivíduos, sendo que a senescência do sistema autoimune é provavelmente o fator mais importante na maior suscetibilidade para a aquisição de infeções respiratórias.<sup>26</sup> No caso das infeções por influenza, apesar do número de hospitalizações de crianças com idades inferiores a 5 anos e de idosos com idades superiores a 70 anos serem idênticas, a taxa de mortalidade nos idosos é muito maior.<sup>26</sup> Os idosos têm uma maior morbidade e mortalidade associada a influenza principalmente como resultado de infeções bacterianas e virais secundárias, sendo o

*Streptococcus pneumoniae* o agente mais frequentemente associado à pneumonia adquirida da comunidade.<sup>26</sup> Apesar das políticas de vacinação agressivas praticadas nos países desenvolvidos, este agente continua a ser um dos principais causadores de pneumonia na população idosa, sendo o seu quadro clínico caracterizado por um rápido início de instalação e sendo a sua taxa de gravidade e letalidade alta, que pode estar associado a um efeito de iniciação de inflamação crónica e disfunção dos recetores Tol-Like com a idade.<sup>26</sup>

### iii. Grávidas

A exposição às ACs no decorrer do desenvolvimento fetal e período pré-natal precoce está associado a efeitos adversos nos resultados ao nascimento, tais como a ocorrência de pré-eclâmpsia, eclâmpsia, baixo peso à nascença, parto prematuro, restrição do crescimento intrauterino, defeitos congénitos e mortalidade intrauterina e infantil.<sup>12,26,59</sup> Tais efeitos são associados à exposição das grávidas ao calor extremo, particularmente no decorrer do segundo e terceiro trimestre.<sup>49,62</sup> Também o aumento da humidade está relacionado com a maior ocorrência de pré-eclâmpsia e eclâmpsia.<sup>62</sup>

A restrição de crescimento intrauterino e baixo peso à nascença são associados a alterações da função respiratória em todas as fases de vida pós-natal.<sup>12,26</sup> A restrição de crescimento intrauterino pode levar a um aumento da suscetibilidade a agressões devido à poluição atmosférica e exposição a outros fatores ambientais e o baixo peso à nascença é, por si só, um fator de risco independente para o desenvolvimento de infeções do trato respiratório e DPOC, e está associado a um crescimento e desenvolvimento deficiente do pulmão e consequente défice da função pulmonar durante a infância e vida adulta.<sup>26</sup>

A exposição das mães aos poluentes durante o período de gravidez está também associada a uma maior taxa de desenvolvimento de doenças crónicas nas crianças, podendo



ainda promover o aumento de efeitos a nível renal e também a nível mental, levando a uma menor capacidade de aprendizagem escolar.<sup>49,62</sup>

Os potenciais efeitos das alterações nas temperaturas devido às alterações climáticas e poluição na gravidez e nas complicações pré-natais são ainda desconhecidos, sendo necessária maior investigação e evidência que suporte este efeito direto.<sup>59</sup>

## **D. EFEITOS SOBRE A SAÚDE**

As ACs e os seus efeitos na saúde humana constituem uma das maiores ameaças para a saúde pública global. A influência que estas têm na saúde recebe atualmente especial atenção, principalmente pelo facto de a evidência ser cada vez maior e de as projeções futuras apontarem para um aumento e maior variabilidade dos seus efeitos.

Os principais efeitos das ACs sobre a saúde pública vão-se fazer sentir principalmente por ação das temperaturas extremas (calor e frio), aumento dos níveis de poluentes e alergénios aéreos e também devido à alteração dos padrões de transmissão das doenças.

### **i. Patologias respiratórias**

As ACs promovem impactos diretos e indiretos sobre a saúde respiratória dos indivíduos. Estudos recentes mostram que as alterações na temperatura e nos níveis de poluentes e alergénios na atmosfera têm um papel importante no desenvolvimento de doenças alérgicas respiratórias.<sup>9</sup> No que concerne a esta patologia, evidencia-se a influência da modificação dos níveis de pólenes no aumento da incidência de rinite alérgica e asma, a relação das ondas de calor e dos níveis de poluentes atmosféricos (O<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, PM e DEP) com exacerbação de quadros de asma e de DPOC e os impactos na alimentação e disponibilidade de água potável que levam à desnutrição e conseqüente predisposição a doenças infecciosas (pneumonia, infeções respiratórias superiores ou tuberculose).<sup>46</sup> O aumento da resposta mediada por IgE aos alergénios e da inflamação das vias aéreas vão contribuir para o aumento da frequência de alergias respiratórias e asma brônquica.<sup>45</sup>

#### **a. Rinite alérgica**

A rinite alérgica corresponde à manifestação mais comum de doença atópica. Atualmente, a sua prevalência aumenta cerca de 3,5% a cada 10 anos.<sup>9</sup> Na Europa, a sua

incidência encontra-se entre 15-25%<sup>9</sup>, dos quais 11,8-46% são representados pela faixa etária compreendida entre os 22-40 anos.<sup>40</sup> Estes números fazem-se representar por um aumento de consultas e prescrições medicamentosas, resultando em maiores custos para a saúde.<sup>9</sup>

O desenvolvimento de rinite alérgica requer a contínua exposição a um antigénio ao qual o organismo desenvolve uma hiper-reactividade anormal, devido à produção de IgE alérgica específica.<sup>9,43</sup> Na Europa, cerca de 8-35% dos adultos jovens possuem níveis serológicos de IgE aumentados. Os distúrbios respiratórios associados a alérgenos são mais frequentes em áreas urbanas, comparativamente às áreas rurais<sup>43,45,47</sup>, e apresentam maior incidência nos indivíduos que residem em áreas expostas a poluentes originários dos automóveis, comparativamente a indivíduos expostos apenas a elevados níveis de alérgenos.<sup>43</sup> Estas afirmações sustentam a hipótese de que existe uma relação entre a exposição a pólenes e poluentes e a maior suscetibilidade para o desenvolvimento de atopia e aparecimento de sintomas respiratórios.<sup>43,45,47</sup>

As células T helper tipo 2 têm um papel central nesta reação de hipersensibilidade imediata após a exposição aos alérgenos, e promovem o desenvolvimento de outras cascatas de inflamação.<sup>9</sup> A ativação IgE dependente dos mastócitos e eosinófilos teciduais, ocorre após a ligação cruzada dos alérgenos às moléculas de IgE presentes na superfície dos mastócitos, promovendo a sua desgranulação, havendo a libertação de histaminas, triptases e leucotrienos que promovem a vasodilatação e conseqüente aumento da permeabilidade vascular, da estimulação dos nervos aferentes e da produção de secreções.<sup>9</sup> A resposta tardia é mediada pelas células T e eosinófilos teciduais em resposta ao aumento da produção de interleucinas (IL-5).<sup>9</sup>

Há também uma evidência significativa de que os nervos sensoriais contribuem para os sintomas de rinite alérgica.<sup>9</sup> Um estudo observou uma hiperexcitabilidade neuronal secundariamente ao aumento dos níveis de canais de sódio sensoriais na rinite alérgica, assim

como na rinite não alérgica, comparativamente aos controlos (indivíduos não atópicos).<sup>9</sup> Os nervos sensoriais são ativados pelos mediadores inflamatórios e têm também a capacidade de libertar neuropeptídeos que promovem vasodilatação vascular.<sup>9</sup> A substância P, peptídeo vasoativo intestinal (VIP) e o peptídeo relacionado com o gene da calcitonina são neurotransmissores que vão promover a dilatação da mucosa nasal e extravasamento de proteínas.<sup>9</sup> Observou-se também um elevado número de fibras nervosas na mucosa epitelial e subepitelial, aumento das glândulas mucosas profundas e vasos sanguíneos regionais nos pacientes com rinite.<sup>9</sup> Estes dados sugerem que na rinite alérgica ocorre uma anormalidade funcional e desequilíbrio da regulação neuronal.<sup>9</sup>

Pacientes com rinite alérgica aumentam os níveis de ECP nos lavados nasais quando expostos a O<sub>3</sub>.<sup>9</sup> Também aumentam os níveis de mediadores inflamatórios tais como IL-6, IL-8, RANTES (*Regulated upon Activation Normal T-cell Expressed and Secreted*, também conhecido como Quimiocina ligante-5) e GM-CSF.<sup>9</sup>

Os efeitos das ACs parecem ter um papel importante no que respeita à afeção da resposta antigénio específica que se verifica quer na via clássica quer na via neuronal da alergia.<sup>9</sup> O aumento da ativação destes mecanismos ocorre devido ao facto de as populações estarem cada vez mais expostas a maiores concentrações de poluentes e alergénios aéreos, resultando num aumento das doenças atópicas e desenvolvimento de rinite alérgica.

### **b. Asma**

Atualmente verifica-se um contínuo aumento da incidência e prevalência da asma e doenças alérgicas. A OMS estima que cerca de 300 milhões de pessoas em todo o mundo são portadoras de asma, acabando 250.000 por falecer anualmente.<sup>2</sup> As alergias respiratórias são igualmente cada vez mais prevalentes, afetando a qualidade de vida de milhões de pessoas em todo o mundo, sendo muitas vezes o fator responsável por episódios de exacerbação de

asma.<sup>2,62</sup> Por exemplo, vários estudos que analisaram as admissões hospitalares por patologia respiratória no decorrer de ondas de calor verificaram que a asma representa mais de 50% das admissões.<sup>21</sup>

As causas deste elevado aumento são ainda desconhecidas, mas uma vez que uma causa genética demoraria várias gerações para se manifestar, é imperativo colocar novas questões e tentar decifrar qual a causalidade deste rápido aumento de incidência.<sup>42</sup> Para além da componente genética, pensa-se que outros fatores ambientais tais como os poluentes atmosféricos, a dieta alimentar ou o aumento da prevalência de mães fumadoras, modificação das condições de vida, maior exposição a alérgenos e o aumento do uso de antibióticos influenciem este processo.<sup>42</sup>

Existem vários tipos de asma, sendo particularmente importante a asma alérgica induzida por alérgenos, tais como pólenes atmosféricos.<sup>42</sup> A componente alérgica pode ser apoiada pelo facto de cerca de 78% dos casos de asma serem também acompanhados de rinite alérgica, eczema atópico e urticária.<sup>42</sup> Nos últimos 40 anos, a incidência de asma tem vindo a aumentar paralelamente ao aumento dos índices de alérgenos ao nível atmosférico, pelo que se torna visível que as alterações climáticas são capazes de afetar a prevalência de doenças alérgicas respiratórias, a partir de fatores ambientais como os alérgenos e os poluentes atmosféricos.<sup>10,39</sup> O impacto que os pólenes, esporos e poluentes têm sobre as populações tem vindo a aumentar, sendo particularmente intenso nas crianças devido à maior exposição e suscetibilidade.<sup>39</sup> Por exemplo, a prevalência da alergia a pólenes em indivíduos asmáticos é encontrada em cerca de 80-90% das crianças asmáticas e 40-50% dos adultos asmáticos.<sup>40</sup> Também esporos de alguns fungos, tais como *Cladosporium herbarum* e *Alternaria alternata*, parecem estar envolvidos no aumento do desenvolvimento, persistência e severidade das doenças alérgicas e asma, estando o último particularmente associado a episódios de asma severa persistente em crianças e indivíduos adultos.<sup>40,53</sup>

A asma é uma das doenças respiratórias que mais afeta a população em temperaturas altas ou baixas.<sup>57</sup> No decorrer de períodos de temperaturas mais baixas, a exacerbação de quadros de asma parece ser desencadeado por efeito direto do frio nas vias respiratórias, enquanto que no decorrer das temperaturas elevadas, parece estar mais associado a um aumento dos alérgenos e poluentes no ar atmosférico.<sup>39,40,57</sup>

Alguns constituintes atmosféricos, como o O<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>, PM e DEP, são responsáveis pela promoção do desenvolvimento de ataques de asma<sup>24,61</sup> e sintomas tais como sensação de aperto no peito e pieira.<sup>9</sup> A interação dos mesmos com as vias respiratórias promove um processo de inflamação pulmonar e hiper-reatividade brônquica, que vão estar na origem de quadros de exacerbação de asma.<sup>10,24</sup> Um estudo verificou que os indivíduos que habitam nas proximidades de estradas com intenso tráfego rodoviário possuem maior prevalência de sintomas de asma, em comparação com as que habitam em zonas rurais, estando principalmente predispostos as crianças e os adultos jovens.<sup>10</sup> Tal facto pode ainda ser observado em vários estudos nos quais se verifica que o aumento regional dos níveis de O<sub>3</sub> está relacionado com um aumento de cerca de 7,3% da afluência ao SU de casos de asma em crianças entre os 0-17 anos, sendo ainda possível observar que quando o espectro de idade é aumentado, a afluência eleva-se.<sup>41</sup> A prática de exercício em ambientes poluídos é igualmente favorecedora do desenvolvimento de exacerbações em indivíduos asmáticos.<sup>10</sup> Para além disso, estes mostram uma maior probabilidade de vir a desenvolver exacerbação de quadros de obstrução brônquica quando são expostos a O<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub> e PM.<sup>10,42</sup>

O evidente aumento dos pacientes com asma moderada/severa nos últimos anos faz com que se verifique um grande impacto na qualidade de vida e maiores custos socioeconómicos relacionados com a ausência no trabalho ou nas escolas, e pelo recurso aos cuidados de saúde e tratamentos.<sup>51</sup> Pelo facto de as ACs estarem intimamente relacionadas com esta patologia, é importante a toma de medidas que visem a diminuição da exposição dos

indivíduos a estas alterações e igual prevenção no sentido de evitar exacerbações de quadros em indivíduos com patologia crónica.

### **c. Doença pulmonar obstrutiva crónica**

A DPOC é uma importante causa de morbilidade e mortalidade em todo o mundo.<sup>15</sup> Segundo a OMS, a DPOC é a sétima causa no índice de anos de vida ajustados por incapacidade, prevendo-se que seja a quarta causa de morte mais frequente a nível mundial até 2030.<sup>15</sup>

O seu aparecimento está principalmente associado ao envelhecimento e ao tabaco, que continua a ser o principal fator de risco para o desenvolvimento desta doença.<sup>15</sup> O desenvolvimento crónico e progressivo da DPOC pode ser agravado por períodos associados ao aumento dos sintomas e deterioração da função pulmonar que condicionam maior recorrência aos serviços médicos e conseqüente maior uso de medicação, assim como aumento do risco de mortalidade por esta patologia, sendo por isso um dos maiores objetivos do tratamento da DPOC a diminuição da frequência e severidade das exacerbações.<sup>15</sup>

A DPOC caracteriza-se por ser uma doença inflamatória crónica, sendo que a patogenia e heterogeneidade dos quadros de desenvolvimento da doença poderão estar na base destas exacerbações.<sup>15</sup> Para além das infeções virais e bacterianas, os fatores meteorológicos parecem também influenciar e potenciar a incidência de exacerbações desta doença.<sup>15</sup>

Entre os fatores ambientais que parecem influenciar a ocorrência de exacerbação da doença encontram-se a temperatura, radiação solar, pressão atmosférica e humidade.<sup>15</sup> Um estudo realizado na região da Baviera, Alemanha, verificou o aumento de cerca de 1% nas consultas médicas por DPOC associadamente ao aumento de cerca de 1°C da temperatura e aumento da pressão atmosférica.<sup>15</sup> Perante as elevadas temperaturas, os idosos parecem ser

particularmente afetados devido ao facto de serem portadores de maior número de patologias crónicas e de os seus mecanismos de termorregulação não serem tão eficientes, o que pode ser particularmente importante para a exacerbação de DPOC.<sup>15</sup> Por outro lado, em pacientes com doença pulmonar, o frio foi também associado a um aumento dos internamentos por DPOC, pensando-se que o mecanismo de bronco-constricção das vias aéreas, associado ao ar frio, e a maior suscetibilidade para a aquisição de infeções respiratórias, sejam os principais responsáveis pelos quadros de exacerbação.<sup>24,33</sup> Para além destes, o efeito da velocidade do vento e humidade relativa foi igualmente associado a maior número de exacerbações, especialmente no norte da Alemanha.<sup>15</sup>

O aumento de poluentes atmosféricos ( $O_3$ ,  $SO_2$  e PM) vai também influenciar o aumento das exacerbações de quadros de DPOC, principalmente devido à capacidade que estes têm de promover a inflamação das vias aéreas e aumento da reatividade brônquica.<sup>45</sup> Este efeito é particularmente importante no caso do  $O_3$ , tendo vários estudos demonstrado que indivíduos expostos a ambientes com altas concentrações de  $O_3$  (por exemplo nas áreas urbanas em dias de calor intenso) estão associados a maior número de exacerbações e visitas ao SU por DPOC.<sup>45</sup>

Apesar da evidência epidemiológica, o mecanismo pelo qual a exposição aos fatores ambientais desencadeia o aumento do risco de morbidade e mortalidade permanece ainda desconhecido.

#### **d. Infeções respiratórias**

O vírus influenza continua a desempenhar um papel preocupante a nível global, estimando-se que o mesmo seja responsável pela ocorrência de cerca de 500 mil mortes por ano em todo o mundo.<sup>63</sup> As infeções respiratórias tendem a distribuir-se de forma sazonal, sendo mais comuns durante os meses de inverno nos climas temperados e cidades do



norte.<sup>37,63,64</sup> Isto prende-se ao facto dos vírus influenza apresentarem maior estabilidade e capacidade de replicação, quando expostos a ambientes caracterizados por humidades relativamente baixas e temperaturas frias.<sup>37,58,63-65</sup> No entanto, o efeito do aquecimento global, que promove a ocorrência de invernos mais quentes, parece ser responsável por uma diminuição da produção de vírus influenza e consequente redução da mortalidade devida a estas infeções.<sup>31,35,66</sup> Por outro lado, nos países tropicais, essas infeções tendem a ocorrer mais comumente nos períodos associados aos episódios de precipitação<sup>37,66-71</sup>, representando a transmissão por contacto direto o principal vetor de propagação da doença.<sup>63</sup>

Nas cidades do norte, verifica-se um pico de incidência de doenças infecciosas respiratórias, tais como pneumonia, nos invernos mais frios.<sup>31</sup> Nos climas associados às altas latitudes, o pico de doenças infecciosas respiratórias nos meses de inverno e as mortes por pneumonia ocorrem paralelamente.<sup>31</sup> Para além disso, mudanças no estado imunitário da população durante o inverno devido à diminuída exposição solar e consequente impacto no metabolismo da vitamina D, o facto de as populações permanecerem mais tempo no interior das habitações e espaços fechados, promovendo um maior contacto interpessoal e consequente transmissão dos agentes infecciosos, e também a maior exposição ao fumo da queima de biomassa para aquecimento das habitações, parecem aumentar a predisposição para a doença.<sup>58,64,65</sup>

O aumento das chuvas nos países com clima tropical (Ásia, África, Pacífico e América do Sul) pode levar a um consequente aumento da incidência de gripe e pneumonia, principalmente nas crianças.<sup>72</sup> Nesta faixa etária, a OMS estima que a pneumonia representa cerca de 17% da mortalidade infantil mundial.<sup>73</sup> Outros fatores podem influenciar a vulnerabilidade das crianças, tais como a malnutrição, que está diretamente relacionada com as alterações na disponibilidade de alimentos devido às alterações climáticas (principalmente

nos países em desenvolvimento), e que vão ser responsáveis por aumentos até cerca de 44% na mortalidade das crianças com idade inferior a 5 anos.<sup>74</sup>

Deste modo verifica-se que as ACs, ao influenciar os fatores ambientais, comportamentais e imunológicos, vão favorecer a transmissão e propagação de vírus (tais como o influenza), levando à modificação da sazonalidade e dos próprios padrões de distribuição geográfica dos mesmos, tornando mais difícil as previsões epidemiológicas e, conseqüentemente, a implementação de estratégias de prevenção, tais como a vacinação da população.<sup>65</sup>

## **ii. Patologias cardio-cerebrovasculares**

As ACs vão também exercer particular efeito sobre as patologias cardio-cerebrovasculares, principalmente devido às temperaturas extremas e exposição a poluentes.

Os efeitos das altas temperaturas na mortalidade por patologia cardiovascular, principalmente no decorrer de ondas de calor, foi verificado em diversos estudos, sendo este atribuído ao facto das altas temperaturas aumentarem o trabalho cardíaco.<sup>32</sup> Também as modificações nas lipoproteínas de alta densidade (HDL) e de baixa densidade (LDL), aumento das contagens sanguíneas de glóbulos vermelhos e aumento da viscosidade sanguínea vão estar associados à elevação do risco de trombose no decorrer dos períodos de altas temperaturas.<sup>32</sup> Os principais efeitos sobre a mortalidade cardiovascular foram devidos a enfarte agudo do miocárdio, síndrome coronário agudo ou acidente vascular cerebral (AVC).<sup>18,34</sup>

No entanto, o efeito da temperatura sobre a mortalidade irá variar, sendo maior a partir de certo limiar e estando também dependente de fatores de suscetibilidade individual e ambiental. Para temperaturas inferiores a 25°C, o efeito sobre a mortalidade não foi significativo, à exceção da doença cardiovascular em idosos com mais de 75 anos.<sup>14</sup> Quando

ocorre o aumento de 1°C na temperatura média entre os 25-30°C, verifica-se um aumento estatisticamente significativo da mortalidade para a doença respiratória, mas não para a doença cardiovascular, sendo o grupo afetado compreendido entre os 35-64 anos de idade.<sup>14,34</sup> A percentagem de aumento é ainda maior quando as temperaturas médias ultrapassam os 30°C, para ambas as doenças respiratória e cardiovascular, principalmente em idosos.<sup>14</sup> Para os casos de doença cardiovascular, verificou-se que o maior risco ocorre principalmente no final da onda de calor, inferindo-se que quanto maior a duração da onda de calor, maior o efeito da mortalidade por doença cardiovascular.<sup>30</sup> Verificou-se ainda que o efeito no aumento dos internamentos hospitalares por doença cardiovascular, no decorrer das ondas de calor, foi menor do que o verificado para doenças respiratórias, devendo-se esta diminuição ao facto de ocorrer uma maior mortalidade por causa cardiovascular fora do hospital, antes do tratamento médico.<sup>34</sup>

Por outro lado verificou-se que as temperaturas baixas estão potencialmente correlacionadas com a morbilidade cardiovascular por causarem uma diminuição da performance cardíaca e também devido ao efeito das infeções respiratórias, que são mais frequentes no decorrer de períodos mais frios e no inverno.<sup>34</sup> Os idosos são mais afetados pelas baixas temperaturas por estas levarem ao desenvolvimento de um estado inflamatório e aumento do estado de hiper-coagulabilidade associado ao aumento da hemoconcentração e dos parâmetros fibrinolíticos.<sup>30</sup> Para além disso, estes são incapazes de, nestas condições, aumentar o trabalho cardíaco.<sup>30</sup>

### **iii. Patologias infecciosas**

Devido às ACs previstas no futuro, com mudanças da temperatura e padrões de precipitação, é esperado que ocorram alterações no padrão de distribuição geográfica de insetos, o que pode acarretar um aumento do risco de transmissão de doenças infecciosas,

principalmente as transmitidas por vetores. Para além disso, fatores tais como a qualidade de vida (disponibilidade de alimentar e condições sanitárias), nível de desenvolvimento e nível educacional vão afetar a suscetibilidade das populações.<sup>55</sup> Segundo a OMS, desde os anos 70, tem-se vindo a observar um aumento da mortalidade para cerca de 150.000 mortos por ano devido ao aumento da incidência de doenças como a diarreia, malária e desnutrição (principalmente em países em desenvolvimento).<sup>5</sup>

Os níveis de água e o aumento das temperaturas no período noturno ao nível das latitudes mais altas fazem com que a reprodução e distribuição destes vetores sejam alteradas (uma vez que estas áreas passam a ter condições ótimas onde os insetos se reproduzem com facilidade).<sup>17,61</sup> O desenvolvimento de mosquitos é, por exemplo, muito afetado pelas chuvas intensas e pelas altas temperaturas e níveis de humidade, pelo que ao se intensificarem estes fatores, promove-se uma maior reprodução de mosquitos, levando ao aparecimento e propagação de doenças infecciosas, como por exemplo o Dengue e Malária.<sup>24,57</sup> Também no caso da Doença de Lyme, que é transmitida pelo carrapato (*Ixodes scapularis*), verifica-se um aumento da sua propagação, devido ao facto das altas temperaturas facilitarem a reprodução do seu vetor.<sup>61</sup>

No que respeita a doença diarreica, estudos demonstram que as diarreias virais são mais frequentes no decorrer de baixas temperaturas e as bacterianas no decorrer de elevadas temperaturas.<sup>57,62</sup> Por exemplo, a transmissão de Rotavírus e Norovírus parece estar relacionada com as baixas temperaturas, sendo mais prevalente nos períodos de inverno, enquanto que a transmissão de *Echerichia Coli*, principalmente em alimentos contaminados, é mais prevalente nos períodos de verão.<sup>57</sup>

O desenvolvimento de doenças parasitárias respiratórias “de novo” devido às alterações no ambiente tem vindo a se tornar mais frequentes, principalmente em indivíduos imunodeprimidos (infetados por vírus imunodeficiência humana (HIV) ou indivíduos

submetidos a tratamentos imunossupressores).<sup>75</sup> No caso da tuberculose, a sua incidência pode ser alterada principalmente devido a alteração dos padrões de migração das populações e maior agregação das mesmas devido aos eventos climáticos extremos.<sup>65</sup>

É por isso muito importante entender a dinâmica da reprodução destes vetores, que aliado à compreensão dos padrões de variação atmosférica podem auxiliar na previsão e prevenção de doenças infecciosas.<sup>17</sup>

## **E. MEDIDAS DE PREVENÇÃO E ADAPTAÇÃO**

A magnitude das ACs, assim como os seus efeitos sobre a saúde das populações, vai depender da agressividade com que as mesmas irão implementar as medidas de mitigação no sentido de diminuir a emissão de gases de estufa para a atmosfera. Mesmo que as emissões se reduzam para valores inferiores a 50% dos atuais, as ACs tenderão a se verificar por séculos, sendo certo que ocorra um aumento de cerca de 1-2°C na temperatura global até 2100, devido à inércia do sistema climático e à grande resistência temporal do CO<sub>2</sub> na atmosfera.<sup>2</sup>

De modo a minimizar o impacto das ACs nas populações atuais e gerações futuras, é importante que sejam tomadas medidas capazes de contrariar os eventos climáticos extremos, intervindo na saúde pública a nível regional e local, uma vez que a vulnerabilidade das populações em risco varia de região para região.

Desta forma, é importante preparar e prevenir a nossa sociedade para as ACs, promovendo a implementação de estratégias de adaptação que visem a diminuição da produção de gases com efeito de estufa (prevenção de nível primário), e definindo estratégias de prevenção contra os eventos climatéricos extremos (prevenção de nível secundário) (tabela 1).<sup>2</sup>

Estas estratégias são muito importantes na medida em que diminuem o risco de desenvolvimento ou agravamento da doença, melhorando assim a qualidade de vida das populações. Para além da otimização do tratamento, é importante que os clínicos forneçam orientação e educação sobre a forma de encontrar e interpretar índices de controlo de qualidade do ar e das contagens de pólenes, promovendo a consciencialização dos riscos inerentes das exposições a poluentes, pólenes, alterações de temperatura, chuvas e tempestades, visando a minimização da exposição e do desenvolvimento de sintomas (tabela 2).

O envolvimento das autoridades de saúde pública é também fundamental, uma vez que é importante que se compreenda de que forma as alterações climáticas estão a promover o aumento das doenças, para que se desenvolvam respostas adequadas.

É importante que os cuidados de saúde tenham especial atenção na implementação das estratégias de mitigação e prevenção a nível individual, comunitário e político, estabelecendo um compromisso a curto e longo prazo que vise proteger a saúde pública.

**Tabela 1 – Medidas de prevenção e adaptação para reduzir os impactos das ACs na saúde.<sup>a</sup>**

<b>Efeito na saúde/Risco ambiental</b>	<b>Legislação</b>	<b>Intervenções ambientais</b>	<b>Sistemas de alerta/Educação</b>	<b>Cultura e conduta</b>
<b>Temperaturas extremas</b>	Legislação para a construção de edifícios; Incentivos económicos para a construção de edifícios sustentáveis.	Sistemas de vigilância, programas de prevenção e controlo das temperaturas; Melhora das vivendas, edifícios públicos e planos de urbanização de modo a diminuir o efeito das “ilhas de calor”; Climatização do interior dos edifícios e habitações; Melhora do planeamento urbano.	Sistemas de alerta para as temperaturas.	Recomendações sobre a ventilação e climatização das habitações; Roupa.
<b>Qualidade do ar</b>	Controlo das emissões de poluentes para a atmosfera; Restrições do tráfego ao nível das zonas urbanas.	Sistemas de vigilância, prevenção e controlo dos níveis de poluentes na atmosfera Melhoria dos transportes públicos Instalação de filtros de ar de modo a melhorar a qualidade do ar interior	Sistemas de controlo regular dos níveis de poluentes na atmosfera; Sistemas de alerta populacional.	Promover o uso de transportes urbanos e bicicleta.
<b>Doenças transmitidas por vetores</b>	Inspeção e certificação da qualidade dos produtos comerciais.	Controlo dos vetores; Programas de vigilância e controlo de doenças; Sistemas de prevenção Vacinação.	Educação sanitária.	

<sup>a</sup> - Fonte: adaptado de Ballester F. et al, 2006.<sup>65</sup>

**Tabela 2 - Medidas de adaptação a nível individual, populacional, por parte dos profissionais de saúde, instituições governamentais locais, nacionais e internacionais para a diminuição do risco em relação às patologias alérgicas respiratórias devido efeito das alterações climáticas<sup>b</sup>.**

	Individual	Profissionais de saúde	Comunidades/ Organizações	Instituições governamentais locais	Instituições governamentais nacionais e internacionais
<b>Medidas de prevenção de ordem zero: Diminuição das emissões de gases com efeito de estufa</b>	Tomar medidas para diminuir a pegada de carbono e incentivar outros a fazer o mesmo; Educar os funcionários públicos acerca dos benefícios que as estratégias de mitigação trazem para a saúde.	Tomar medidas para diminuir a pegada de carbono; Conversar com os pacientes acerca da importância que a diminuição da emissão de gases com efeito de estufa para a atmosfera traz para a saúde; Educar os funcionários públicos acerca dos benefícios que as estratégias de mitigação trazem para a saúde.	Tomar medidas para diminuir a pegada de carbono; Educar os funcionários públicos acerca dos benefícios que as estratégias de mitigação trazem para a saúde.	Decretar políticas para diminuir a pegada de carbono; Trabalhar com os governos locais no sentido de implementar, a nível regional, políticas de mitigação; Decretar estratégias de mitigação que tenham benefícios para a saúde.	Decretar legislações para diminuir a emissão de gases com efeito de estufa a nível nacional; Colaborar com instituições internacionais no sentido de minimizar a emissão de gases com efeito de estufa para a atmosfera; Decretar estratégias de mitigação que tenham benefícios para a saúde.
<b>Prevenção Primária: Redução da exposição a alérgenos</b>	Monitorar os sistemas de alerta dos níveis de ozono e alérgenos atmosféricos, de modo a minimizar a exposição; Incentivar pessoas asmáticas para o uso de filtros de modo a diminuir a penetração de alérgenos aéreos em casa.	Aconselhar os pacientes asmáticos para a evitação de exercício e esforço intenso ou permanência durante tempo excessivo no exterior em dias com contagens de pólen e poluentes atmosféricos elevados; Educar os pacientes sobre como localizar e interpretar os índices de qualidade do ar.	Criar e implementar programas educacionais sobre a importância da evitação dos alérgenos em pacientes alérgicos, principalmente asmáticos; Projetar e proteger as paisagens que têm baixos índices de produção de pólenes alérgicos, no contexto da ecologia local.	Estabelecer e aplicar critérios de emissão para os diferentes poluentes; Disponibilizar filtros de ar e medicamentos, principalmente para aqueles que não têm capacidades de os adquirir; Controlar as espécies que são plantadas ao nível das áreas habitacionais, promovendo o uso de plantas não alérgicas.	Estabelecer e aplicar critérios de emissão para os diferentes poluentes; Criar e implementar programas educacionais sobre a importância da evitação dos alérgenos em pacientes alérgicos, principalmente asmáticos.
<b>Prevenção secundária: Evitar o desenvolvimento de doença alérgica</b>	Tomar a medicação para alergia e asma prescrita pelo médico; Verificar os níveis de pólen e permanecer durante menor tempo no exterior em dias com contagens de pólen atmosférico elevadas.	Advertir os pacientes sobre as maneiras corretas de prevenir o aparecimento de alergias através do uso de medicação; Oferecer aos pacientes informações sobre o local onde podem consultar as previsões de níveis de pólen e poluentes.	Comunicar a importância da exposição limitada em dias de altos níveis de poluição.	Comunicar a importância da exposição limitada em dias de altos níveis de poluição.	Comunicar a importância da exposição limitada em dias de altos níveis de poluição.
<b>Prevenção terciária: Tratamento da doença alérgica</b>	Procurar ajuda médica, se necessário.	Garantir a disponibilidade de medicamentos.	Garantir a disponibilidade de medicamentos.	Garantir financiamento contínuo dos cuidados de saúde.	Garantir financiamento contínuo dos cuidados de saúde.

<sup>b</sup> – Fonte: adaptado de Reid C. et al.<sup>75</sup>



## V. DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

Diversos estudos comprovam a relação entre as AC e o aumento da morbidade e mortalidade devido a doenças respiratórias, cardio-cerebrovasculares e infecciosas. Os mesmos são essencialmente sustentados em dados epidemiológicos e em estudos experimentais que relacionam doenças respiratórias (asma) com fatores ambientais (variáveis meteorológicas, alérgenos aéreos e poluição atmosférica).

Verifica-se que os estudos mais recentes demonstram uma forte relação entre o calor e o aumento da mortalidade por causa respiratória e cardiovascular, principalmente nos idosos e pessoas portadoras de patologia crónica. Estes dados parecem ocorrer globalmente por toda a Europa, observando-se em particular na região mediterrânica. Tais factos levam-nos a concluir que ondas de calor podem representar um elevado risco para a população, em especial a população idosa, aumentando dessa forma as taxas de mortalidade populacional nos períodos referidos, assim como as taxas de hospitalizações.

Para além disso, as altas temperaturas vão promover o aumento dos níveis troposféricos de poluentes e alérgenos aéreos, aumentando a frequência e severidade de doenças alérgicas respiratórias, tais como rinite alérgica, asma e DPOC. A influência das ACs na sazonalidade das épocas polínicas, assim como na distribuição, quantidade e qualidade dos alérgenos aéreos, modifica igualmente a distribuição e severidade das mesmas. Outros fatores tais como a precipitação e tempestades vão estar não só relacionados com o aparecimento de doenças alérgicas, mas também com o de doenças infecciosas.

É por isso imperativo tomar medidas que visem minimizar a morbidade e mortalidade das populações devido às ACs, sendo importante, como medida primária, prevenir as populações na tentativa de minimizar a libertação de gases de estufa para a atmosfera, de forma a estabilizar o clima. A estabilização e diminuição das ACs vão estar dependentes do quão rapidamente e eficazmente se implementarem tais estratégias de

mitigação. Por outro lado, a realização de programas de prevenção a nível regional é importante, alertando as populações para os riscos que as ACs possam ter na sua saúde, e implementando medidas que visem a menor exposição aos fatores de risco, sendo as mesmas especialmente dirigidas para os grupos mais sensíveis, entre os quais as crianças, idosos, grávidas e portadores de patologias crónicas.

No entanto, o conhecimento sobre o efeito das ACs na saúde é ainda muito baseado em dados epidemiológicos e em conjuntos de teorias e especulações que não se encontram totalmente comprovadas. Deste modo, é evidente que novas pesquisas e novos estudos devem ser desenvolvidos, principalmente no sentido de compreender as ACs e o seu impacto na saúde humana. Nesse sentido, dever-se-ão promover e desenvolver sistemas de monitorização dos níveis de qualidade do ar e pólenes a nível nacional e internacional, sistemas eficientes de alerta para a ocorrência de eventos climatéricos extremos e rever e melhorar programas de vigilância pública de doenças, através de sistemas de vigilância e monitorização ambiental, e de colheita de dados epidemiológicos a nível nacional e internacional.

## **VI. AGRADECIMENTOS**

Agradeço ao meu orientador, Dr. António Jorge Correia Gouveia Ferreira, assistente de Introdução à Saúde Comunitária, Epidemiologia e Pneumologia, do serviço de Pneumologia do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, por toda a ajuda, dedicação e disponibilidade demonstradas ao longo da realização deste trabalho.

**VII. BIBLIOGRAFIA**

1. Amato G, Rottem M, Dahl R, Blaiss M, Ridolo E, Cecchi L, et al. Climate Change, Migration, and Allergic Respiratory Diseases: An Update for the Allergist. *World Allergy Organization Journal*. 2011; 4: 120–125.
2. Shea K, Truckner R, Weber R, Peden D. Climate change and allergic disease. *American Academy of Allergy, Asthma & Immunology*. 2008; 122 (3): 443-453.
3. Pinkerton K, Rom W, Akpınar-Elci A, Balmes J, Bayram B, Brandli O, et al. An Official American Thoracic Society Workshop Report: Climate Change and Human Health. *Proceedings of the American thoracic society*. 2012; 9(1): 3–8.
4. Weber R. Impact of climate change on aeroallergens. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012; 108: 294–299
5. Patz J, Campbell-Lendrum D, Holloway T, Foley J. Impact of regional climate change on human health. *Nature*. 2005; 438(17): 310-317.
6. Rosenthal J, Jessup C. Global Climate Change and Health: Developing a Research agenda for the NIH. *Transactions of the American Clinical and Climatological Association*. 2009; 120: 129-141.
7. Luber G, Prudent N. Climate Change and Human Health. *Transactions of the American Clinical and Climatological Association*. 2009; 120: 113-117.
8. Butler C, Harley D. Primary, secondary and tertiary effects of eco-climatic change: the medical response. *Postgrad Medical Journal*. 2010; 86: 230-234.
9. Lin G, Zacharek M. Climate change and its impact on allergic rhinitis and other allergic respiratory diseases. *Current Opinion Otolaryngology Head Neck Surg*. 2012; 20(3): 188–193.
10. Amato G, Cecchi L, D'Amato M, Liccardi G. *Journal Investiationg Allergology Clinical Immunoogyl*. 2010; 20(2): 95-102.

11. Akerlof K, DeBono R, Berry P, Leiserowitz P, et al. Public Perceptions of Climate Change as a Human Health Risk: Surveys of the United States, Canada and Malta. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2010; 7: 2559-2606.
12. Parker C. Slowing Global Warming: Benefits for Patients and the Planet. *American Family Physician*. 2011; 84(3): 271-278.
13. Åström C, Orru H, Rocklöv J, et al. Heat-related respiratory hospital admissions in Europe in a changing climate: a health impact assessment. *BMJ Open*. 2013; 3: 1-7.
14. Alessandrini E, Sajani S, Scotto F, et al. Emergency ambulance dispatches and apparent temperature: A time series analysis in Emilia–Romagna, Italy. *Environmental Research*. 2011; 111: 1192–1200.
15. Ferrari Y, Exner T, et al. Influence of air pressure, humidity, solar radiation, temperature, and wind speed on ambulatory visits due to chronic obstructive pulmonary disease in Bavaria, Germany. *International Journal of Biometeorology*. 2012; 56: 137–143.
16. Forsberg B, et al. An expert assessment on climate change and health – with a European focus on lungs and allergies. *Environmental Health*. 2012; 11(1): S4.
17. Sarfaty M, Abouzaid D. The Physician’s Response to Climate Change. *Family Medicine*. 2009; 41(5): 358-363.
18. De-shan Z, et al. Correlation Analysis for the Attack of Respiratory Diseases and Meteorological Factors. The Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine Press and Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2011; 17(8): 600-606.
19. O’Neill M, Hajat S. Impact of control for air pollution and respiratory epidemics on the estimated associations of temperature and daily mortality. *International Journal of Biometeorology*. 2005; 50: 121–129.

20. Analitis A, Katsouyanni K, et al. Effects of Cold Weather on Mortality: Results From 15 European Cities Within the PHEWE Project. *American Journal of Epidemiology*. 2008; 168: 1397–1408.
21. Shao L, Wan-Hsiang H, Excessive Heat and Respiratory Hospitalizations in New York State: Estimating Current and Future Public Health Burden Related to Climate Change. *Environ Health Perspect*. 2012; 120: 1571–1577.
22. Forsberg B, Bråbäck L, et al. An expert assessment on climate change and health – with a European focus on lungs and allergies. *Environmental Health*. 2012; 11(1): S4.
23. D'Ippoliti D, Michelozzi P, et al. The impact of heat waves on mortality in 9 European cities: results from the EuroHEAT project. *Environmental Health*. 2010; 9:37.
24. Kurmi O, Ayres J. The non-occupational environment and the lung: opportunities for intervention. *Chronic Respiratory Disease*. 2007; 4: 227–236.
25. Åström D, Forsberg B, Rocklöv B. Heat wave impact on morbidity and mortality in the elderly population: A review of recent studies. *Maturitas*. 2011; 69: 99–105.
26. Wang L, Green F, et al. Susceptibility of the Aging Lung to Environmental Injury. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. 2010; 31(5): 539-553.
27. Michelozzi P, Accetta G, De Sario M, D'Ippoliti D, Marino C, et al. High temperature and hospitalizations for cardiovascular and respiratory causes in 12 European cities. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 179(5): 383–389.
28. Wichmann J, Andersen Z, Ketzel M, Ellermann T, Loft S. Apparent Temperature and Cause-Specific Emergency Hospital Admissions in Greater Copenhagen, Denmark. *PLoS ONE*. 2011; 6(7): e22904.
29. Dessai S. Heat stress and mortality in Lisbon Part II - An assessment of the potential impacts of climate change. *Int J Biometeorol* 2003; 48: 37–44.

30. Hertel S, Tertre A, Jockel K, Hoffmann B. Quantification of the heat wave effect on cause-specific mortality in Essen, Germany. *European Journal Epidemiology*. 2009; 24: 407–414.
31. Barnes C, Alexis N, Bernstein J, Cohn J, Demain J, et al. Climate Change and Our Environment: The Effect on Respiratory and Allergic Disease. *Journal Allergy Clinical Immunology Practice*. 2012; 1(2): 137–141.
32. Meng X, Zhang Y, Zhuohui Zhao Z, Xiaoli Duan X, Xu X, Kan H. Temperature modifies the acute effect of particulate air pollution on mortality in eight Chinese cities. *Science of the Total Environment*. 2012; 435: 215–221.
33. Laaidi M, Laaidi K, Besancenot J-P. Temperature-related mortality in France, a comparison between regions with different climates from the perspective of global warming. *International Journal Biometeorology*. 2006; 51: 145–153.
34. Turner L, Barnett A, Connell D, Tonga S. Ambient Temperature and Cardio-respiratory Morbidity - A Systematic Review and Meta-analysis. *Epidemiology*. 2012; 23: 594-606.
35. Cecchi L, D'Amato G, Ayres J, Galan C, Forastiere F, Forsberg B, et al. Projections of the effects of climate change on allergic asthma: the contribution of aerobiology. *Allergy*. 2010; 65: 1073–1081.
36. Curriero FC, Heiner KS, Samet JM, et al. Temperature and mortality in 11 cities of the eastern United States. *Am J Epidemiol*. 2002; 155(1): 80–87.
37. Noort S, Águas R, Ballesteros S, Gomes M. The role of weather on the relation between influenza and influenza-like illness. *Journal of Theoretical Biology*. 2012; 298: 131–137
38. Wilkinson P, Pattenden S, Armstrong B, et al. Vulnerability to winter mortality in elderly people in Britain: population based study. *BMJ*. 2004; 329(7467): 647.

39. Cecchi L, D'Amato G, Ayres JG, Galan C, Forastiere F, Forsberg B, et al. Projections of the effects of climate change on allergic asthma: the contribution of aerobiology. *Allergy*. 2010; 65: 1073–1081.
40. Beggs P. Adaptation to Impacts of Climate Change on Aeroallergens and Allergic Respiratory Diseases. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2010; 7: 3006-3021.
41. Sheffield P, Knowlton K, Carr J, Kinney P. Modeling of Regional Climate Change Effects on Ground-Level Ozone and Childhood Asthma. *Am J Prev Med*. 2011; 41(3): 251–257.
42. Beggs P, Bambrick H. Is the Global Rise of Asthma an Early Impact of Anthropogenic Climate Change?. *Environmental Health Perspectives*. 2005; 113(8): 915-919.
43. D'Amato G. Effects of climatic changes and urban air pollution on the rising trends of respiratory allergy and asthma. *Multidisciplinary Respiratory Medicine*. 2011; 6(1): 28-37.
44. Ault A. Report blames global warming for rising asthma. *The Lancet*. 2004; 363: 1532.
45. D'Amato G, Liccardi G, D'Amato M, Holgatew S. Environmental risk factors and allergic bronchial asthma. *Clin Exp Allergy*. 2005; 35:1113–1124.
46. Peden D, Reed C. Environmental and occupational allergies. *American Academy of Allergy, Asthma & Immunology*. 2010; 125: 150-160.
47. D'Amato G, Cecchi L, Bonini S, Nunes C, Annesi-Maesano I, Behrendt H. Allergenic pollen and pollen allergy in Europe. *Allergy* 2007; 62: 976–990.
48. Vagaggini B, Taccola M, Cianchetti S et al. Ozone exposure increases eosinophilic airway response induced by previous allergen challenge. *American Journal Respiratory Critical Care Medicine*. 2002; 16: 1073–1077.
49. Shah A. Global Warming, Climate Change, Air Pollution and Allergic Asthma. *The Indian Journal of Chest Diseases & Allied Sciences*. 2008; 50: 259-261.



50. Wilson A, Wake C, Kelly T, Salloway J. Air pollution, weather, and respiratory emergency room visits in two northern New England cities: an ecological time-series study. *Environmental Research*. 2005; 97: 312–321.
51. Bonofiglio T, Orlandi F, Ruga L, Romano B, Fornaciari M. Climate change impact on the olive pollen season in Mediterranean areas of Italy: air quality in late spring from an allergenic point of view. *Environ Monit Assess*. 2013; 185: 877–890.
52. Ziello C, Sparks TH, Estrella N, Belmonte J, Bergmann KC, et al. Changes to Airborne Pollen Counts across Europe. *PLoS ONE*. 2012; 7(4): e34076.
53. Knutsen A, Bush R, Demain J, Denning D, et al. Fungi and allergic lower respiratory tract diseases. *American Academy of Allergy, Asthma & Immunology*. 2012; 129:280-291.
54. Sheffield P, Landrigan P. Global Climate Change and Children’s Health: Threats and Strategies for Prevention. *Environmental Health Perspectives*. 2011; 119(3): 291-298.
55. Xu Z, Sheffield P, Hu W, Su H, Yu W, Qi X, Tong P. Climate Change and Children’s Health - A Call for Research on What Works to Protect Children. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2012; 9: 3298-3316.
56. Xu Z, Sheffield P, Su H, Wang X, Bi Y, Tong S. The impact of heat waves on children’s health: a systematic review. *International Journal Biometeorology*. 2013;
57. Xu X , Etzel R, Su H, Huang C, Guo Y, Tong S. Impact of ambient temperature on children’s health: A systematic review. *Environmental Research*. 2012; 117: 120–131.
58. Paynter S, Ware R, Weinstein P, Williams G, Sly P. Childhood pneumonia: a neglected, climate-sensitive disease?. *The lancet*. 2010; 376(27): 1804-1805.
59. Poursafa P, Kelishadi R. What health professionals should know about the health effects of air pollution and climate change on children and pregnant mothers. *Iranian Journal of Nursing and Midwifery Research*. 2011; 16(3): 257–264.

60. Ballester F, Díaz J, MorenO J. Cambio climático y salud pública: escenarios después de la entrada en vigor del Protocolo de Kioto. *Gac Sanit.* 2006; 20(1): 160-174.
61. Bernstein A, Myers S. Climate change and children's health. *Current Opinion in Pediatrics.* 2011; 23: 221–226.
62. Sheffield P, Landrigan P. Global Climate Change and Children's Health: Threats and Strategies for Prevention. *Environmental Health Perspectives.* 2011; 119(3): 291-298.
63. Soebiyanto P, Adimi F, Kiang K. Modeling and Predicting Seasonal Influenza Transmission in Warm Regions Using Climatological Parameters. *PLoS ONE* 2011; 5(3): e9450.
64. Fisman D. Seasonality of viral infections: mechanisms and unknowns. *Clinical Microbiology Infection.* 2012; 18: 946–954.
65. Ayres J, Forsberg B, Annesi-Maesano I, Dey R, Ebi L, Helms J, et al. Climate change and respiratory disease: European Respiratory Society position Statement. *European Respiratory Journal.* 2009; 34: 295–302.
66. Chan PW, Chew FT, Tan TN, Chua KB, Hooi PS. Seasonal variation in respiratory syncytial virus chest infection in the tropics. *Pediatric Pulmonology.* 2002; 34: 47–51.
67. Ye Y, Zulu E, Mutisya M, Orindi B, Emina J, Kyobutungi C. Seasonal pattern of pneumonia mortality among under-five children in Nairobi's informal settlements. *American Journal Tropical Medicine Hygiene.* 2009; 81: 770–75.
68. Enwere G, Cheung B, Zaman M, et al. Epidemiology and clinical features of pneumonia according to radiographic findings in Gambian children. *Tropical Medicine International Health.* 2007; 12: 1377–85.
69. Moura A, Nunes S, Silva B, Siqueira M. Short report: respiratory syncytial virus infections in northeastern Brazil: seasonal trends and general aspects. *American Journal Tropical Medicine Hygiene.* 2006; 74: 165–67.

70. Shek P, Lee W. Epidemiology and seasonality of respiratory tract virus infections in the tropics. *Pediatric Respiratory Review*. 2003; 4: 105–11.
71. Omer B, Sutanto A, Sarwo H, et al. Climatic, temporal, and geographic characteristics of respiratory syncytial virus disease in a tropical island population. *Epidemiology Infections*. 2008; 136: 1319–27.
72. Christensen JH, Hewitson B, Busuioc A, et al. Regional climate projections. *Climate change*. 2007.
73. WHO. The global burden of disease: 2004 update. 2008. [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/GBD\\_report\\_2004update\\_full.pdf](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf) (accessed Nov 22, 2010).
74. WHO. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. 2009. [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/GlobalHealthRisks\\_report\\_full.pdf](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GlobalHealthRisks_report_full.pdf) (accessed Nov 19, 2010).
75. Vijayan V, Kilani T. Emerging Respiratory Infections in the 21st Century Emerging and Established Parasitic Lung Infestations. *Infectious Disease Clinics of North America*. 2010; 24(3): 579-602.
76. Reid C, Gamble J. Aeroallergens, Allergic Disease, and Climate Change: Impacts and Adaptation. *EcoHealth*. 2009; 6: 458–470.