

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„VICTOR BABEȘ” DIN TIMIȘOARA
FACULTATEA DE MEDICINĂ
Departamentul VI Cardiologie**

RUS ANDREEA-ALEXANDRA



TEZĂ DE DOCTORAT

**METODE AVANSATE DE PREDICȚIE A
IMPACTULUI SCHIMBĂRIILOR CLIMATICE ȘI A
EXPUNERII LA POLUANȚI ATMOSFERICI
ASUPRA RISCULUI DE APARIȚIE A
SINDROMULUI CORONARIAN ACUT**

REZUMAT

Conducător de doctorat

PROF. UNIV. DR. MORNOȘ CRISTIAN

**Timișoara
2024**

CUPRINS

| | |
|--|----------|
| Lista lucrărilor științifice publicate..... | VII |
| Lista cu abrevieri..... | VIII |
| Lista figurilor..... | XI |
| Lista tabelelor..... | XIII |
| Mulțumiri..... | XV |
| INTRODUCERE..... | 1 |
| PARTEA GENERALĂ..... | 3 |
| 1. Sindromul coronarian acut cu supradenivelare de segment ST..... | 3 |
| 1.1. Definiție..... | 3 |
| 1.2. Date epidemiologice..... | 4 |
| 1.3. Etiologie..... | 4 |
| 1.4. Diagnostic pozitiv..... | 5 |
| 1.4.1. Date clinice..... | 5 |
| 1.4.1.1. Anamneză și examen clinic obiectiv..... | 5 |
| 1.4.2. Date paraclinice..... | 5 |
| 1.4.2.1. Teste de laborator..... | 5 |
| 1.4.2.2. Electrocardiograma de repaus în 12 derivații..... | 6 |
| 1.4.2.3. Ecocardiografia transtoracică..... | 7 |
| 1.4.2.4. Alte investigații imagistice non-invazive..... | 7 |
| 1.4.2.5. Angiografia coronariana invazivă..... | 7 |
| 1.5. Managementul terapeutic..... | 8 |
| 1.6. Diagnostic diferențial și complicații..... | 9 |
| 2. Sindromul coronarian acut fără supradenivelare de segment ST..... | 10 |
| 2.1. Definiție..... | 10 |
| 2.2. Date epidemiologice..... | 10 |
| 2.3. Etiologie..... | 10 |
| 2.4. Diagnostic pozitiv..... | 11 |
| 2.4.1. Date clinice..... | 11 |
| 2.4.1.1. Anamneză și examen clinic obiectiv..... | 11 |
| 2.4.2. Date paraclinice..... | 12 |
| 2.4.2.1. Teste de laborator..... | 12 |

| | |
|---|-----------|
| 2.4.2.2. Electrocardiograma de repaus în 12 derivații..... | 12 |
| 2.4.2.3. Ecocardiografia transtoracică..... | 13 |
| 2.4.2.4. Alte investigații imagistice non-invazive..... | 13 |
| 2.4.2.5. Angiografia coronariană invazivă..... | 13 |
| 2.5. Managementul terapeutic..... | 14 |
| 2.6. Diagnostic diferențial și complicații..... | 15 |
| 3. Factorii meteorologici..... | 16 |
| 3.1. Informații generale..... | 16 |
| 3.2. Impactul factorilor meteorologici asupra riscului de apariție a sindromului coronarian acut..... | 17 |
| 3.3. Mecanisme fiziopatologice..... | 20 |
| 4. Poluanții atmosferici..... | 22 |
| 4.1. Informații generale..... | 22 |
| 4.2. Impactul poluanților atmosferici asupra riscului de apariție a sindromului coronarian acut..... | 24 |
| 4.3. Mecanisme fiziopatologice..... | 26 |
| 4.4. Sindromul coronarian acut și poluarea aerului în timpul pandemiei de Covid-19..... | 28 |
| PARTEA SPECIALĂ..... | 31 |
| 1. Obiectivele și designul studiului..... | 31 |
| 2. Studiul I: Schimbările pe termen scurt ale condițiilor meteorologice și riscul de spitalizare pentru sindromul coronarian acut cu și fără supradenivelare de segment ST: O atenție deosebită acordată categoriilor de pacienți vulnerabili..... | 33 |
| 2.1. Introducere și obiectivele studiului..... | 33 |
| 2.2. Materiale și metode..... | 34 |
| 2.2.1. Populația de studiu..... | 34 |
| 2.2.2. Date meteorologice..... | 35 |
| 2.2.3. Analiza statistică..... | 36 |
| 2.3. Rezultate..... | 37 |
| 2.3.1. Caracteristicile pacienților internați cu sindrom coronarian acut..... | 37 |
| 2.3.2. Frecvența spitalizărilor pentru sindromul coronarian acut în | |

| | |
|---|----|
| funcție de anotimp și de ziua săptămânii..... | 41 |
| 2.3.3. Caracteristicile zilnice ale factorilor meteorologici..... | 43 |
| 2.3.4. Impactul variațiilor pe termen scurt ale factorilor meteorologici asupra riscului de apariție a sindromului coronarian acut și identificarea categoriilor de pacienți vulnerabili la schimbările climatice..... | 45 |
| 2.4. Discuții..... | 52 |
| 2.5. Concluzii de etapă..... | 55 |
| 3. Studiul II: Impactul expunerii pe termen scurt la concentrații crescute de dioxid de azot (NO ₂) și ozon (O ₃) asupra spitalizărilor pentru sindromul coronarian acut fără supradenivelare de segment ST..... | 57 |
| 3.1. Introducere și obiectivele studiului..... | 57 |
| 3.2. Materiale și metode..... | 60 |
| 3.2.1. Populația de studiu..... | 60 |
| 3.2.2. Date privind poluarea aerului și date climatologice..... | 60 |
| 3.2.3. Analiza statistică..... | 61 |
| 3.3. Rezultate..... | 62 |
| 3.3.1. Caracteristicile pacienților internați cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST..... | 62 |
| 3.3.2. Caracteristicile zilnice ale poluanților atmosferici și ale factorilor meteorologici..... | 65 |
| 3.3.3. Impactul concentrațiilor crescute ale poluanților atmosferici peste limita recomandată de OMS asupra numărului zilnic de spitalizări pentru sindromul coronarian acut fără supradenivelare de segment ST..... | 70 |
| 3.3.4. Impactul creșterii pe termen scurt a concentrațiilor de poluanți atmosferici ($\geq 10 \mu\text{g}/\text{m}^3$) asupra numărului zilnic de spitalizări pentru sindromul coronarian acut fără supradenivelare de segment ST..... | 74 |
| 3.4. Discuții..... | 76 |
| 3.5. Concluzii de etapă..... | 79 |
| 4. Studiul III: Variația sezonieră a poluanților atmosferici pe termen scurt și spitalizările pentru infarctul miocardic acut cu supradenivelare de segment ST: O explorare inovatoare a consecințelor poluării aerului asupra sănătății..... | 81 |

| | |
|---|------------|
| 4.1. Introducere și obiectivele studiului..... | 81 |
| 4.2. Materiale și metode..... | 82 |
| 4.2.1. Zona geografică studiată..... | 82 |
| 4.2.2. Caracteristicile pacienților..... | 83 |
| 4.2.3. Date meteorologice și de poluare..... | 83 |
| 4.2.4. Metode statistice..... | 84 |
| 4.3. Rezultate..... | 85 |
| 4.3.1. Caracteristicile clinice și demografice ale pacienților spitalizați pentru sindromul coronarian acut cu supradenivelare de segment ST..... | 85 |
| 4.3.2. Caracteristicile poluanților atmosferici și ale factorilor meteorologici..... | 88 |
| 4.3.3. Impactul creșterilor pe termen scurt ale concentrațiilor de poluanți atmosferici ($\geq 10 \mu\text{g}/\text{m}^3$) pentru zile individuale și perioade combinate..... | 91 |
| 4.4. Discuții..... | 100 |
| 4.5. Concluzii de etapă..... | 103 |
| CONCLUZII..... | 105 |
| BIBLIOGRAFIE..... | 108 |
| ANEXA I..... | 130 |
| ANEXA II..... | 131 |
| ANEXA III..... | 133 |
| ANEXA IV..... | 137 |
| ANEXA V..... | 139 |
| ANEXA VI..... | 143 |
| ARTICOLELE PUBLICATE IN EXTENSO..... | 145 |

REZUMAT

PARTEA GENERALĂ

Bolile cardiovasculare (BCV), în special sindroamele coronariene acute (SCA), rămân principala cauză de morbiditate și mortalitate la nivel global, în ciuda îmbunătățirii măsurilor de prevenție și a progreselor semnificative în domeniul terapeutic. Deși datele internaționale indică o tendință descrescătoare a morbi-mortalității cardiovasculare, România înregistrează o incidență și o prevalență a SCA mai mare comparativ cu multe țări din Europa Centrală și de Vest.

În afară de factorii de risc „clasici”, există din ce în ce mai multe dovezi care arată impactul negativ al poluării aerului și al schimbărilor climatice asupra sănătății cardiovasculare. Provocările majore ale epocii moderne includ creșterea poluării atmosferice și tendința de încălzire globală cauzată de expansiunea industrială, creșterea populației, dezvoltarea economică rapidă și consumul excesiv de energie.

Conform unui raport recent din „The Lancet”, temperatura medie globală a atins 1,14°C peste nivelurile preindustriale în perioada 2013-2022. Dacă nu se vor lua măsuri urgente, se estimează că până în anul 2100 temperatura medie globală va ajunge la o valoare catastrofală de 2,7°C.

Primele dovezi ale legăturii dintre temperaturile extrem de scăzute, smogul industrial și incidența bolilor cardio-respiratorii acute datează de la începutul secolului XX.

Partea generală prezintă cele mai noi informații privind impactul poluării aerului și al schimbărilor climatice asupra riscului de apariție a SCA, cele mai recente date despre posibilele mecanisme fiziopatologice ale factorilor meteorologici și ale poluanților atmosferici asupra bolii aterosclerotice, precum și o imagine de ansamblu a poluării aerului și a BCV în contextul pandemiei COVID-19.

Incertitudinea cu privire la mecanismul fiziopatologic prin care factorii meteorologici și poluanții atmosferici pot declanșa un eveniment coronarian acut, precum și divergența rezultatelor, uneori contradictorii, din cercetările clinice și epidemiologice recente, au generat un interes intens pentru abordarea temei actuale a acestei lucrări. Este esențială o înțelegere detaliată a relației dintre mediul înconjurător și incidența SCA pentru implementarea unor măsuri eficiente de prevenție, în special în rândul populației vulnerabile.

PARTEA SPECIALĂ

1. OBIECTIVELE ȘI DESIGNUL STUDIULUI

BCV sunt responsabile pentru reducerea semnificativă a speranței de viață și a calității vieții, generând costuri enorme pentru sistemele de sănătate din întreaga lume. Creșterea poluării atmosferice și tendința de încălzire globală, determinate de expansiunea industrială, creșterea populației, dezvoltarea economică rapidă și consumul excesiv de energie, reprezintă o amenințare semnificativă atât pentru mediu, cât și pentru sănătatea cardiovasculară.

Cercetările epidemiologice din ultimii ani au analizat fie efectul variației factorilor meteorologici asupra riscului de apariție a infarctului miocardic acut (IMA), fie impactul nociv al poluării aerului asupra sistemului cardio-respirator, însă puține studii au examinat relația dintre diverși poluanți atmosferici, schimbările climatice pe termen scurt și tipul de SCA (Infarctul miocardic acut cu supradenivelare de segment ST - STEMI vs. Sindromul coronarian acut fără supradenivelare de segment ST - NSTEMI-ACS), în special în rândul populațiilor vulnerabile. Designul studiului este unul epidemiologic observațional și a analizat impactul expunerii acute la poluanți atmosferici, precum și efectul variațiilor pe termen scurt ale factorilor meteorologici asupra riscului de apariție a SCA cu și fără supradenivelare de segment ST. Cercetarea s-a desfășurat în cadrul Institutului de Boli Cardiovasculare (IBCV) din Timișoara, iar obiectivele au fost atinse prin desfășurarea a trei studii principale:

1. **Primul studiu** a inclus pacienți diagnosticați cu SCA cu și fără supradenivelare de segment ST, analizând impactul variațiilor pe termen scurt ale factorilor meteorologici (temperatura aerului, presiunea atmosferică, umiditatea relativă a aerului, viteza vântului, cantitatea de precipitații, durata de strălucire a soarelui și durata de nebulozitate) asupra riscului de apariție a evenimentelor coronariene acute. Un alt obiectiv al cercetării a fost identificarea categoriilor de pacienți vulnerabili la schimbările climatice, realizându-se analize de subgrup în funcție de tipul de SCA (STEMI vs. NSTEMI-ACS), gen (bărbați vs. femei) și prezența factorilor de risc cardiovascular (FRCV - vârsta ≥ 65 de ani, prezența diabetului zaharat - DZ și a hipertensiunii arteriale - HTA).
2. **Al doilea studiu** a cuprins pacienți diagnosticați cu infarct miocardic acut fără supradenivelare de segment ST (NSTEMI) și angină pectorală instabilă (AI), evaluând impactul expunerii pe termen scurt la concentrații crescute de

poluanți atmosferici (Dioxid de azot - NO₂, Dioxid de sulf - SO₂, Ozon - O₃, Particule în suspensie cu diametrul ≤ 10 μm - PM₁₀) asupra riscului de apariție a NSTEMI-ACS. Analiza s-a desfășurat atât asupra întregului lot de pacienți, cât și în funcție de tipul de SCA (NSTEMI vs. AI), sezon, gen, vârstă (pacienți sub 65 de ani vs. pacienți ≥ 65 de ani), prezența FRCV (pacienți cu și fără DZ, pacienți cu și fără HTA) și severitatea leziunilor coronariene (leziuni monovasculare vs. multivasculare).

3. **Al treilea studiu** a inclus pacienți diagnosticați cu STEMI, analizând relația dintre expunerea pe termen scurt la poluarea aerului și incidența IMA în funcție de variațiile sezoniere ale poluanților atmosferici. Au fost efectuate analize de subgrup în funcție de vârstă (adulți tineri, adulți de vârstă mijlocie și adulți vârstnici) și gen, pentru a identifica eventualele diferențe ale efectului poluării asupra acestor subpopulații.

În continuare, sunt prezentate succint rezultatele studiilor din Partea specială a tezei de doctorat.

2. SCHIMBĂRILE PE TERMEN SCURT ALE CONDIȚIILOR METEOROLOGICE ȘI RISCUL DE SPITALIZARE PENTRU SINDROMUL CORONARIAN ACUT CU ȘI FĂRĂ SUPRADENIVELARE DE SEGMENT ST: O ATENȚIE DEOSEBITĂ ACORDATĂ CATEGORIILOR DE PACIENȚI VULNERABILI

2.1. INTRODUCERE ȘI OBIECTIVELE STUDIULUI

În România, BCV sunt responsabile pentru mai mult de jumătate din rata mortalității, o cifră aproape de două ori mai mare decât cea raportată în restul Europei. Cu toate acestea, datele furnizate de primul registru românesc pentru STEMI (RO-STEMI) arată o reducere a ratei de mortalitate a pacienților diagnosticați cu IMA de la 13,2% în 2004 la 8,4% în 2009.

De-a lungul timpului, numeroase studii epidemiologice au observat o incidență crescută a IMA în timpul sezoanelor reci, în diverse zone geografice, precum Brazilia, Germania, Australia, Japonia, Portugalia, Franța și Statele Unite ale Americii.

Studiul de față își propune să analizeze impactul variațiilor pe termen scurt ale factorilor meteorologici asupra riscului de apariție a SCA, cu și fără supradenivelare de segment ST, și să identifice subgrupurile vulnerabile. Rezultatele pot contribui la înțelegerea asocierii dintre fenomenele meteorologice și incidența SCA, putând permite elaborarea de planuri menite să atenueze impactul schimbărilor climatice asupra sănătății și să reducă costurile programelor de sănătate publică.

2.2. MATERIALE ȘI METODE

Acest studiu epidemiologic observațional a fost realizat în cadrul IBCV din Timișoara, România și a inclus 5300 de pacienți diagnosticați cu SCA în perioada octombrie 2016 - decembrie 2021. Pacienții au provenit din 5 județe ale țării (județul Arad, Timiș, Caras-Severin, Mehedinți și Hunedoara), arondate singurului centru de cardiologie intervențională din partea de sud-vest a țării, responsabil cu explorarea invazivă angiocoronarografică de urgență a celor cu SCA.

Toți subiecții analizați în studiu au avut vârsta minimă de 18 ani și au fost diagnosticați cu un anumit tip de SCA: STEMI, NSTEMI sau AI. Au fost excluși din studiu pacienții minori, cei diagnosticați cu sindrom coronarian cronic (SCC), pacienții cu IMA care au decedat înainte sau la scurt timp după internare fără a fi investigați prin coronarografie, persoanele care nu au semnat consimțământul informat și cele care nu au locuit în zona geografică de studiu cu cel puțin o săptămână anterior declanșării evenimentului coronarian acut.

Variabilele meteorologice au fost furnizate de către Administrația Națională de Meteorologie (ANM) a României. Datele utilizate în acest studiu au fost colectate de la stația meteorologică situată în județul de reședință al pacientului, unde acesta a locuit cel puțin șapte zile anterior declanșării evenimentului coronarian acut. Au fost incluși următorii factori meteorologici: temperatura aerului (valoare minimă, maximă și medie; °C), presiunea atmosferică (valoare minimă, maximă și medie; mbar), umiditatea relativă a aerului (valoare medie; %), precipitațiile (valoare medie; mm/24 h), viteza vântului (valoare maximă și medie; m/s), durata de strălucire a soarelui (valoare medie; h/zi) și durata de nebulozitate (valoare medie; h/zi). Acești parametri au fost înregistrați ca valori începând cu ziua spitalizării (ziua 0) până la șapte zile anterior debutului SCA (ziua 7). Ulterior, a fost determinată variația fiecărui parametru pentru cele șapte zile anterioare debutului IMA.

2.3. REZULATE

Studiul a inclus 3504 pacienți (66,1%) diagnosticați cu STEMI și 1796 pacienți (33,9%) spitalizați pentru NSTEMI-ACS. Media de vârstă a celor spitalizați a fost de $62,1 \pm 11,5$ ani, cu o prevalență mai mare a genului masculin (72,2%).

În urma efectuării angiocoronarografiei s-a constatat că majoritatea pacienților (38,5%) au prezentat boală coronariană monovasculară, în timp ce doar 120 de participanți (2,3%) au avut artere coronare indemne. Principala abordare terapeutică a fost intervenția coronariană percutană (PCI) cu implant de stent (85,6%), urmată de tratament medicamentos conservator (9,1%). Tratamentul chirurgical prin by-pass aorto-coronarian (3,5%) și angioplastia cu balon (1,8%) au fost utilizate mult mai rar. Dintre pacienții diagnosticați cu STEMI, doar 16,7% (884 de indivizi) au beneficiat de tratament trombolitic anterior spitalizării.

În rândul pacienților vârstnici (≥ 65 de ani), 41,8% au fost spitalizați pentru STEMI, în timp ce 48% au fost diagnosticați cu NSTEMI-ACS ($p = 0,0036$). Dintre pacienții fumători, 46,7% au prezentat STEMI la internare, în timp ce pacienții cu DZ (33,4% vs. 23,6%, $p < 0,001$) și HTA (87,2% vs. 64,5%, $p < 0,001$) au fost mult mai bine reprezentați în grupul celor cu NSTEMI-ACS.

Pe perioada studiului, media internărilor pe zi a fost de $2,1 \pm 1,2$ cazuri. Cel mai frecvent s-a observat o internare pe zi (59,91%), în timp ce în 3,92% din cazuri au fost 4 sau mai multe spitalizări pe zi. Absența internărilor s-a observat în 2,91% din zile. Majoritatea spitalizărilor au avut loc în perioada de iarnă (decembrie - februarie: 27,0%) și mult mai rar în lunile de primăvară (martie - mai: 22,7%).

Analiza valorilor medii zilnice ale parametrilor meteorologici în funcție de subtipurile de SCA (STEMI vs. NSTEMI-ACS) a evidențiat o incidență crescută a internărilor pentru STEMI în zilele mai puțin însorite, cu temperaturi scăzute, presiune atmosferică redusă și umiditate crescută, comparativ cu numărul de cazuri de NSTEMI-ACS.

S-a observat o creștere semnificativă a riscului de spitalizare pentru SCA ca urmare a variațiilor temperaturii aerului, presiunii atmosferice, duratei de strălucire a soarelui și duratei de nebulozitate, cu 7 zile anterior debutului evenimentului coronarian acut. Astfel, numărul zilnic de internări pentru IMA a crescut cu 5,9% pentru fiecare variație cu 1°C a temperaturii aerului, cu 2,4% pentru fiecare modificare cu 1 mbar a presiunii atmosferice și cu 4,7%, respectiv cu 3,9% pentru fiecare creștere sau scădere cu 1 oră a duratei de strălucire a soarelui și de nebulozitate. O relație modestă, dar semnificativă statistic s-a evidențiat între umiditatea relativă a aerului și incidența SCA, fiecare variație cu 1% a umidității aerului crescând riscul de evenimente cardiace acute cu 0,5%. Nu s-au identificat asocieri semnificative statistic

între riscul de apariție a IMA și variațiile vitezei vântului și ale precipitațiilor în săptămâna anterioară debutului BCV. După excluderea variabilelor meteorologice ne semnificative statistic, analiza de regresie multiplă a arătat că probabilitatea de apariție a unui eveniment coronarian acut este cu atât mai mare cu cât factorii de mediu variază mai mult cu o săptămână anterior spitalizării.

Probabilitatea de a avea două spitalizări pe zi pentru IMA este maximă atunci când, cu 7 zile anterior evenimentului cardiovascular, au existat fluctuații de 5°C ale temperaturii aerului, de 10 mbar ale presiunii atmosferice, de 20% ale umidității aerului, precum și variații de 5 ore ale duratei de nebulozitate și de strălucire a soarelui. Aceste variații au fost considerate valori prag de referință și s-a estimat riscul de apariție a cel puțin 2 spitalizări pe zi pentru SCA. Astfel, variația pe termen scurt cu $\geq 5^\circ\text{C}$ a temperaturii aerului și cu ≥ 10 mbar a presiunii atmosferice a crescut incidența IMA cu 55,2%, respectiv cu 58,7%. Numărul zilnic de spitalizări pentru SCA a crescut cu 42,9% și cu 30,2% atunci când durata de strălucire a soarelui și de nebulozitate a variat cu ≥ 5 ore în săptămâna precedentă. Variația umidității aerului cu $\geq 20\%$ a determinat creșterea riscului de evenimente coronariene acute cu doar 18,4%.

Pentru a identifica categoriile de pacienți vulnerabili la schimbările climatice, am realizat o analiză de subgrup în funcție de gen (bărbați vs. femei) și de prezența FRCV (pacienți vârstnici - ≥ 65 de ani, pacienți hipertensivi, pacienți diabetici) la populația diagnosticată cu STEMI și NSTEMI-ACS. Schimbările climatice pe termen scurt au avut un impact semnificativ mai mare în rândul pacienților diagnosticați cu STEMI comparativ cu cei cu NSTEMI-ACS. Variația factorilor meteorologici cu 7 zile anterior debutului evenimentului cardiovascular s-a asociat cu un risc mult mai mare de apariție a STEMI la bărbați comparativ cu femeile. Pacienții de sex masculin au fost mult mai sensibili la schimbările rapide de presiune atmosferică, ceea ce a dus la o creștere cu 60% a riscului de spitalizare, în timp ce femeile au demonstrat o vulnerabilitate mai mare la fluctuațiile de temperatură atmosferică, crescând incidența IMA cu 52%.

Variațiile condițiilor meteorologice au determinat un risc mai mare de apariție a IMA în rândul pacienților vârstnici comparativ cu cei diabetici și hipertensivi. Modificările presiunii atmosferice cu cel puțin 10 mbar au crescut riscul de spitalizare pentru STEMI cu 63,2% în rândul adulților vârstnici, cu 57,4% la pacienții diabetici și cu 61,4% la cei hipertensivi. În mod similar, fluctuațiile de temperatură cu cel puțin 5°C au fost responsabile de creșterea numărului zilnic de internări pentru STEMI cu 55,6% la vârstnici, cu 48,3% la diabetici și cu 54,4% la hipertensivi. Variația umidității aerului a avut un efect modest asupra riscului de STEMI, determinând o creștere cu 19,7% a spitalizărilor zilnice în rândul vârstnicilor și cu 15,8% în rândul pacienților hipertensivi, fără un impact semnificativ statistic în grupul pacienților diabetici.

3. IMPACTUL EXPUNERII PE TERMEN SCURT LA CONCENTRAȚII CRESCUTE DE DIOXID DE AZOT (NO₂) ȘI OZON (O₃) ASUPRA SPITALIZĂRILOR PENTRU SINDROMUL CORONARIAN ACUT FĂRĂ SUPRADENIVELARE DE SEGMENT ST

3.1. INTRODUCERE ȘI OBIECTIVELE STUDIULUI

În ultimii ani, alături de schimbările climatice tot mai evidente datorate creșterii temperaturii globale, expansiunii industriale și creșterii populației, poluarea aerului a devenit o amenințare semnificativă atât pentru mediu, cât și pentru sănătatea umană. OMS subliniază gravitatea poluării aerului exterior, atribuid acesteia aproximativ 4,2 milioane de decese premature anual, dintre care 37% sunt cauzate de accidente vasculare cerebrale (AVC) și BCV. În plus, raportul OMS din 2020 a evidențiat aproximativ 3,2 milioane de decese anuale din cauza poluării aerului din gospodării, aproape o treime din populația globală utilizând încă metode inadecvate pentru încălzire și gătit, cum ar fi arderea cărbunelui, a lemnului și a reziduurilor agricole. Principalele surse ale poluării mediului exterior sunt practicile agricole, activitățile industriale și transportul, în timp ce poluanții mediului interior provin în principal din arderea combustibililor casnici.

Studiul de față își propune să evalueze relația dintre expunerea pe termen scurt la concentrații crescute de poluanți atmosferici, precum NO₂, SO₂, O₃ și PM₁₀, și numărul zilnic de spitalizări pentru NSTE-ACS. Au fost realizate analize statistice atât asupra întregului lot de pacienți, cât și pe subcategorii în funcție de sezon, gen, vârstă, prezența FRCV, severitatea bolii arteriale coronariene și tipul de NSTE-ACS (AI vs. NSTEMI). Interacțiunea dintre diverși factori meteorologici și poluanții atmosferici a fost evaluată folosind corelația Spearman. Evidențierea impactului negativ al poluanților asupra evenimentelor coronariene acute poate aduce informații valoroase privind implementarea unor strategii eficiente de reducere a nivelului de poluare și implicit de diminuare a riscului asupra sănătății cardiovasculare.

3.2. MATERIALE ȘI METODE

Acest studiu epidemiologic observațional a fost realizat în cadrul IBCV din Timișoara, România și a inclus pacienți spitalizați pentru NSTE-ACS din ianuarie 2019 până în decembrie 2021. Au fost excluși din studiu pacienții minori, cei diagnosticați cu STEMI, SCC sau alte BCV, precum și cei care au locuit mai puțin de două săptămâni în zona geografică analizată.

Poluanții atmosferici au fost obținuți de la Institutul Național de Cercetare și Dezvoltare pentru Protecția Mediului (INCDPM). Datele au fost colectate de la 24 de stații fixe de monitorizare a calității aerului, selectându-se dispozitivului de monitorizare situat cel mai aproape de domiciliul pacientului. Această lucrare a inclus concentrațiile medii zilnice de NO₂, O₃, SO₂ și PM₁₀.

Variabilele meteorologice analizate au fost valorile medii zilnice ale temperaturii aerului și ale umidității relative. Aceste date au fost furnizate de ANM România și colectate de la stațiile meteorologice fixe situate în reședința de județ a fiecărui pacient. Toate datele meteorologice și de poluare au fost înregistrate sub forma valorilor medii zilnice, începând cu ziua spitalizării (ziua 0) până la șapte zile anterior debutului evenimentului coronarian acut (ziua 7).

3.3. REZULTATE

Cercetarea a inclus un număr total de 1547 de pacienți spitalizați pentru NSTE-ACS, dintre care majoritatea au fost diagnosticați cu AI (82,9%, 1283 de pacienți), iar 17,1% (264 de pacienți) au fost internați pentru NSTEMI. Vârsta medie a pacienților a fost de $63,5 \pm 10,0$ ani, iar 48,5% din cei spitalizați au avut peste 65 de ani. Bărbații au reprezentat 72,5% din lotul total de studiu. În ceea ce privește prezența FRCV, 86,7% dintre pacienți erau hipertensivi, 38% erau dislipidemici, iar 32,7% erau diabetici. Principala abordare terapeutică a fost PCI primară (84,4%), iar 71,8% dintre pacienți au avut boală coronariană multivasculară.

Pe durata studiului, media spitalizărilor zilnice a fost de $1,25 \pm 0,91$. În majoritatea zilelor s-a înregistrat o internare pe zi (47,9%), în timp ce în 9,1% din perioadă s-au observat 3 și 4 spitalizări pe zi. Analiza pe sezoane a relevat o frecvență crescută a spitalizărilor de 3 sau 4 pe zi în lunile de primăvară, în timp ce vara s-a observat o internare pe zi în 54,5% din perioada de studiu.

Am aplicat o analiză de regresie Poisson multivariată pentru a evalua legătura dintre zilele în care poluanții atmosferici au depășit limitele recomandate de OMS și numărul zilnic de spitalizări pentru NSTE-ACS. Analiza statistică a fost stratificată în funcție de sezon, gen (bărbați vs. femei), vârstă (<65 de ani vs. ≥65 de ani), tipul de

boală arterială coronariană (boală coronariană monovasculară vs. boală coronariană multivasculară), tipul de NSTEMI-ACS (NSTEMI vs. AI) și prezența sau absența FRCV (pacienți cu DZ vs. pacienți fără DZ; pacienți cu HTA vs. pacienți fără HTA). Poluanții atmosferici precum O_3 și SO_2 , care au depășit concentrația maximă recomandată de OMS într-un număr limitat de zile (0,52% pentru O_3 și 0,37% pentru SO_2), au fost, de asemenea, incluși în modelul statistic pentru o evaluare mai precisă a influenței poluanților asupra incidenței evenimentelor coronariene acute.

Analiza pe sezoane a relevat că zilele în care concentrația medie de NO_2 a depășit nivelul critic de $25 \mu g/m^3$ s-au asociat cu o creștere de 22,3% a riscului de spitalizare pentru NSTEMI-ACS, indiferent de sezon (OR: 1,223, 95% CI 1,125–1,330; $p < 0,001$). Cea mai mare incidență a SCA s-a observat în perioada primăverii, când riscul de NSTEMI-ACS a fost de 42,6% (OR: 1,426, 95% CI 1,196–1,710; $p < 0,001$), comparativ cu zilele de vară, în care creșterea a fost de 26,3% (OR: 1,263, 95% CI 1,072–1,487; $p = 0,005$).

La pacienții hipertensivi, riscul de apariție a unui eveniment coronarian acut a crescut cu 10,1% în zilele cu un nivel ridicat de NO_2 (OR: 1,101, 95% CI 1,007–1,204; $p = 0,035$). Concentrațiile ridicate de NO_2 au determinat creșterea riscului de spitalizare pentru AI cu 10,7% (OR: 1,107, 95% CI 1,010–1,213; $p = 0,030$), comparativ cu cazurile de NSTEMI. Nu s-au observat rezultate semnificative statistic în ceea ce privește analiza în funcție de gen, vârstă și tipul de boală arterială coronariană.

S-a analizat impactul creșterilor pe termen scurt ($\geq 10 \mu g/m^3$) ale concentrațiilor de poluanți atmosferici pentru intervale variate de timp (0-3 zile, 0-5 zile, 0-7 zile) asupra numărului zilnic de spitalizări pentru NSTEMI-ACS, în funcție de diferite sezoane. Fiecare creștere cu $\geq 10 \mu g/m^3$ a nivelului de NO_2 a crescut riscul de spitalizare pentru NSTEMI-ACS cu 0,5% cu 3 zile (OR: 1,005, 95% CI 1,001–1,010; $p = 0,017$) și 5 zile (OR: 1,005, 95% CI 1,000–1,009; $p = 0,041$) anterior declanșării evenimentului cardiovascular, și cu 0,6% cu 7 zile anterior spitalizării (OR: 1,006, 95% CI 1,001–1,011; $p = 0,010$). S-au observat diferențe semnificative ale riscului de apariție a SCA în funcție de anotimpuri. Astfel, în perioada primăverii, fiecare creștere cu $10 \mu g/m^3$ a concentrației de NO_2 s-a asociat cu o creștere de 1,3% a riscului de internare pentru NSTEMI-ACS pentru perioada 0-3 zile (OR: 1,013, 95% CI 1,001–1,024; $p = 0,027$) și 0-7 zile (OR: 1,013, 95% CI 1,001–1,025; $p = 0,033$), în timp ce vara creșterea riscului a fost de 1% pentru intervalul de timp 0-7 zile (OR: 1,010, 95% CI 1,001–1,019; $p = 0,032$). Iarna, fiecare creștere cu $10 \mu g/m^3$ a nivelului de O_3 a determinat o creștere cu 0,7% a numărului zilnic de evenimente coronariene acute cu 3 zile (OR: 1,007, 95% CI 1,001–1,013; $p = 0,029$) și 5 zile (OR: 1,007, 95% CI 1,001–

1,014; $p = 0,025$) anterior spitalizării, cu cel mai mare impact statistic la intervalul de timp 0-5 zile.

Nu s-a observat nicio asociere semnificativă statistic între concentrațiile crescute de SO_2 , PM_{10} și riscul de spitalizare pentru NSTE-ACS. Acest lucru s-ar putea explica prin nivelurile reduse ale acestor poluanți în zona geografică studiată.

4. VARIAȚIA SEZONIERĂ A POLUANȚILOR ATMOSFERICI PE TERMEN SCURT ȘI SPITALIZĂRILE PENTRU INFARCTUL MIOCARDIC ACUT CU SUPRADENIVELARE DE SEGMENT ST: O EXPLORARE INOVATOARE A CONSECINȚELOR POLUĂRII AERULUI ASUPRA SĂNĂTĂȚII

4.1. INTRODUCERE ȘI OBIECTIVELE STUDIULUI

Numeroase studii clinice și epidemiologice au evidențiat consecințele nocive asupra sănătății rezultate din expunerea atât pe termen lung, cât și pe termen scurt la diferiți poluanți ai mediului. Aceste cercetări au confirmat rolul semnificativ al poluării aerului în declanșarea sau exacerbară diverselor BCV, precum aritmiile cardiace, decompensarea insuficienței cardiace (IC) preexistente și, în special, incidența SCA.

Studiul de față a avut ca scop evaluarea impactului variațiilor sezoniere ale poluanților atmosferici pe termen scurt asupra riscului de apariție a cazurilor de STEMI. De asemenea, au fost efectuate analize pe subgrupuri, luând în considerare categoriile de vârstă (adulți tineri, adulți de vârstă mijlocie, adulți vârstnici) și de gen (bărbați, femei) pentru a evidenția eventualele diferențe ale efectelor poluanților atmosferici în cadrul acestor subpopulații.

4.2. MATERIALE ȘI METODE

Acest studiu observațional a inclus adulți cu vârsta de peste 18 ani, diagnosticați cu STEMI în cadrul IBCV din Timișoara, România, în perioada ianuarie 2019 - decembrie 2021. Au fost excluși pacienții sub 18 ani, persoanele diagnosticate cu STEMI care au decedat înainte sau imediat după internare fără a fi investigați prin coronarografie, cei diagnosticați cu AI sau NSTEMI, participanții care nu au oferit consimțământul informat și persoanele care nu au locuit în zona de studiu pentru cel puțin două săptămâni.

Rețeaua Națională de Monitorizare a Calității Aerului din România a furnizat datele privind concentrațiile zilnice de poluanți atmosferici precum NO₂, PM₁₀ și O₃. Aceste date au fost colectate de la 24 de stații fixe de monitorizare situate în apropierea reședințelor pacienților. Valorile factorilor meteorologici (umiditatea relativă a aerului și temperatura atmosferică) au fost obținute de la ANM România. Aceste informații au fost colectate din ziua evenimentului până la 7 zile anterior debutului SCA. Toate variabilele meteorologice și de poluare au fost colectate din regiunea de sud-vest a României, o zonă geografică diversă, cu variații ale parametrilor meteorologici și ale calității aerului.

4.3. REZULTATE

Studiul epidemiologic observațional a inclus un număr total de 2570 de pacienți diagnosticați cu STEMI. Dintre aceștia, majoritatea au fost bărbați (72,8%, 1871 pacienți), femeile fiind mult mai slab reprezentate (27,2%, 699 pacienți). Vârsta medie a pacienților spitalizați a fost de $61,35 \pm 12,17$ ani, adulții de vârstă mijlocie reprezentând aproape jumătate din lotul de studiu (49,3%), urmați de populația vârstnică (41,6%) și, în cele din urmă, de adulții tineri (9,1%).

HTA a fost cea mai frecventă comorbiditate observată în rândul pacienților diagnosticați cu STEMI (61,8%), în timp ce un procent redus de bolnavi a avut un istoric de DZ (22,3%) sau de hipercolesterolemie (22,2%). Majoritatea pacienților cu IMA au avut boala coronariană monovasculară (45,2%) diagnosticată în urma efectuării angiocoronarografiei. Principala abordare terapeutică a fost angioplastia cu implant de stent sau cu balon (90,3%), iar 23,3% au primit tratament trombolitic anterior spitalizării.

Media internărilor pe zi a fost de $1,61 \pm 0,81$, în majoritatea zilelor observându-se o singură internare pe zi (69,7%). În 20% din timp au fost două spitalizări pe zi, în timp ce 3 sau mai multe internări zilnice s-au înregistrat în 5% din cazuri. Zero internări s-au observat în 5,3% din zile. În timpul sezonului de iarnă, în 71,7% din zile s-a observat o singură internare pe zi, pe când în lunile de vară, în majoritatea timpului, au fost două sau mai multe spitalizări zilnice (28,2%).

Utilizând analiza de regresie Poisson multivariată, s-a evaluat influența poluanților atmosferici precum NO₂, PM₁₀ și O₃ asupra numărului zilnic de spitalizări pentru STEMI. S-a examinat impactul creșterilor rapide ale concentrațiilor de poluanți atmosferici ($\geq 10 \mu\text{g}/\text{m}^3$) atât pentru fiecare zi în parte (din ziua 0 - ziua internării, până la 7 zile anterior debutului SCA), cât și pentru perioade combinate de zile (0-3 zile, 0-5 zile, 0-7 zile).

Creșterile pe termen scurt ale concentrațiilor de NO_2 au avut un impact semnificativ asupra numărului zilnic de internări pentru STEMI în timpul sezonului de primăvară. Acest efect a fost observat din ziua 2 până în ziua 3 și din ziua 6 până în ziua 7 anterior spitalizării, cu cel mai semnificativ impact înregistrat la o săptămână de la expunerea la concentrații ridicate de NO_2 , fapt ce a dus la o creștere a riscului de apariție a IMA cu 0,8% (OR: 1,008, IC 95%: 1,002–1,014; $p = 0,014$). Nu s-au observat alte corelații semnificative statistic între concentrațiile crescute de NO_2 și rata spitalizării pentru STEMI în celelalte sezoane.

În timpul verii, creșterile pe termen scurt ale concentrațiilor de PM_{10} au afectat semnificativ incidența zilnică a cazurilor de SCA de la ziua 0 până la 7 zile anterior, cu cel mai puternic efect observat la o săptămână de la expunerea la niveluri ridicate de poluant (OR: 1,017, IC 95%: 1,009–1,024; $p < 0,001$), determinând o creștere cu 1,7% a incidenței de STEMI. În lunile de toamnă, concentrațiile ridicate de PM_{10} au crescut semnificativ riscul de STEMI de la ziua 0 la 2 zile anterior, atingând impactul maxim cu o zi anterior spitalizării (OR: 1,006, IC 95%: 1,002–1,010; $p = 0,003$), ducând la o creștere cu 0,6% a numărului zilnic de internări pentru SCA. În urma analizelor efectuate nu s-au observat alte corelații semnificative statistic pentru celelalte sezoane.

Nivelurile ridicate de O_3 nu au avut un impact semnificativ statistic asupra ratei de spitalizare pentru STEMI, probabil din cauza concentrațiilor mult mai scăzute ale poluantului în regiunea geografică studiată.

La analiza întregului lot de studiu, s-au observat efecte cumulative semnificative statistic pentru fiecare creștere cu $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ a nivelului de NO_2 în lunile de primăvară, de la 0-3 zile până la 0-7 zile, cu cel mai mare impact la 0-7 zile, determinând o creștere cu 0,9% a internărilor pentru SCA (OR: 1,009, IC 95%: 1,001–1,016; $p = 0,019$). În timpul verii, creșterile rapide ale concentrațiilor de PM_{10} s-au asociat cu o creștere a riscului de spitalizare pentru STEMI de la 0-3 zile la 0-7 zile, cu un impact mai semnificativ la 0-7 zile, când riscul de internare a crescut cu 2,0% (OR: 1,020, IC 95%: 1,010–1,031; $p < 0,001$). În perioada toamnei, riscul de spitalizare pentru IMA a crescut cu 0,6% ca urmare a creșterilor bruște de PM_{10} în intervalul 0-3 zile (OR: 1,006, IC 95%: 1,001–1,011; $p = 0,011$). Concentrațiile ridicate de O_3 nu au determinat efecte cumulative semnificative statistic asupra ratei de spitalizare pentru STEMI, indiferent de sezon.

S-au efectuat analize de subgrup în funcție de gen (bărbați și femei) și de vârstă (adulți tineri, adulți de vârstă mijlocie și adulți vârstnici), pentru a examina impactul poluanților la diferite categorii de pacienți. S-a observat că O_3 nu a avut un impact semnificativ statistic asupra incidenței IMA, atât la analiza zilelor individuale, cât și la perioade combinate de timp, motiv pentru care acest poluant a fost exclus din analiza de subgrup.

În lunile de primăvară, bărbații au prezentat un risc progresiv de apariție a cazurilor de STEMI ca urmare a creșterilor pe termen scurt ale concentrațiilor de NO_2 , cu cel mai semnificativ impact la 0-7 zile, determinând o creștere cu 1% a incidenței IMA. În schimb, nu s-a observat niciun impact semnificativ statistic al nivelurilor ridicate de NO_2 în rândul pacientelor de sex feminin. În timpul sezonului estival, s-a remarcat un efect semnificativ al PM_{10} asupra populației masculine, cu cel mai pronunțat impact la 0-7 zile, ducând la o creștere cu 2,1% a internărilor pentru SCA. Cu toate acestea, în timpul toamnei, efectul nociv al PM_{10} asupra evenimentelor coronariene acute la bărbați a scăzut, determinând o creștere cu 0,6% a internărilor la 0-3 zile.

La analiza subgrupului în funcție de vârstă, s-a observat că adulții de vârstă mijlocie și vârstnicii au avut o susceptibilitate mai mare la creșterile concentrațiilor de NO_2 și PM_{10} , în timp ce tinerii cu vârste între 20 și 44 de ani nu au prezentat un impact semnificativ statistic. La adulții de vârstă mijlocie, concentrațiile crescute de poluanți au avut cel mai mare efect cumulativ la 0-7 zile, atât pentru NO_2 în zilele de primăvară, cât și pentru PM_{10} în lunile de vară, acesta din urmă având cel mai mare impact, crescând cu 2,0% riscul de boală coronariană. În cazul vârstnicilor, expunerea la NO_2 în timpul primăverii a avut un efect cumulativ de la 0-3 zile la 0-7 zile, cu cel mai mare impact observat la 0-3 zile. În schimb, cel mai semnificativ impact al PM_{10} asupra adulților vârstnici s-a observat în timpul verii, în special la 0-7 zile, când riscul de STEMI a crescut cu 1,9%. În perioada toamnei, nivelurile ridicate de PM_{10} la intervalul 0-3 zile au determinat o creștere cu 0,7% a cazurilor de IMA.

CONCLUZII

Impactul schimbărilor climatice și al expunerii la poluanți atmosferici asupra riscului de apariție a SCA a fost principala temă abordată în cadrul celor 3 studii originale prezentate în Partea specială a lucrării de doctorat. Obiectivele tezei de doctorat au fost îndeplinite prin intermediul studiilor prezentate, fiecare contribuind la o mai bună înțelegere a impactului schimbărilor climatice și a poluării aerului asupra incidenței SCA.

Prin finalizarea tezei de doctorat s-au obținut următoarele **concluzii finale**:

- 1) Parametrii meteorologici, în special variațiile pe termen scurt ale presiunii atmosferice și ale temperaturii aerului, exercită o influență semnificativă asupra incidenței SCA.

- 2) Fluctuațiile pe termen scurt ale factorilor meteorologici s-au asociat cu o probabilitate ridicată de apariție a cazurilor de STEMI, comparativ cu NSTE-ACS.
- 3) Bărbații și populația cu vârsta de peste 65 de ani au fost mai susceptibili la schimbările climatice pe termen scurt, comparativ cu subiecții mai tineri și femeile.
- 4) Emisiile crescute de poluanți atmosferici, precum NO₂ și O₃, s-au asociat cu o probabilitate ridicată de apariție a cazurilor de NSTE-ACS, în special în anumite sezoane.
- 5) În lunile de primăvară, expunerea la concentrații ridicate de NO₂, peste limitele recomandate de OMS, a crescut considerabil riscul de spitalizare pentru NSTE-ACS. Impactul nociv al NO₂ s-a observat în special în rândul pacienților hipertensivi și al celor diagnosticați cu AI.
- 6) Concentrațiile ridicate de NO₂ în timpul primăverii și de O₃ în timpul iernii au crescut riscul de spitalizare pentru NSTE-ACS cu 1,3% și, respectiv, cu 0,7%.
- 7) Creșterea poluanților atmosferici pe perioade combinate de zile (0-3 zile, 0-5 zile și 0-7 zile) a avut un impact semnificativ mai mare asupra riscului de apariție a STEMI comparativ cu creșterea poluanților pe durate zilnice individuale.
- 8) Nivelurile ridicate de NO₂ în timpul primăverii și de PM₁₀ în timpul verii și toamnei s-au asociat cu o creștere importantă a spitalizărilor pentru STEMI. Efectul cel mai nociv din punct de vedere statistic a fost observat la 7 zile de la expunerea la NO₂ în perioada primăverii, respectiv la 3 și 7 zile de la expunerea la concentrații ridicate de PM₁₀ în lunile de vară și toamnă.
- 9) Impactul nociv al NO₂ și al PM₁₀ s-a observat în special în rândul bărbaților și al adulților de peste 45 de ani diagnosticați cu STEMI, comparativ cu femeile și persoanele tinere.

Lucrarea de față se distinge prin următoarele **contribuții originale**:

- Identificarea importanței variațiilor meteorologice pe termen scurt ca predictor ai riscului de apariție a SCA, în special de STEMI.
- Documentarea unei relații sezoniere între nivelurile ridicate de NO₂, O₃ și riscul de spitalizare pentru NSTE-ACS.
- Identificarea unor variații sezoniere semnificative ale efectului nociv al poluanților atmosferici asupra riscului de apariție a cazurilor de STEMI.
- Identificarea unei susceptibilități mai ridicate în rândul bărbaților și a adulților de peste 45 de ani la schimbările climatice și la poluarea aerului, comparativ cu femeile și populația tânără, subliniind importanța factorilor demografici în evaluarea vulnerabilității.

Viitoarele direcții de cercetare sunt:

- Desfășurarea unor viitoare studii pe loturi mai mari de pacienți și în zone geografice variate pentru a confirma rezultatele obținute.
- Investigarea impactului pe termen lung al poluării aerului și al variațiilor meteorologice asupra sănătății cardiovasculare.
- Evaluarea impactului mai multor poluanți atmosferici, precum SO₂, PM_{2,5} și particule ultrafine (UFP) asupra incidenței SCA, precum și analizarea efectului combinat al acestor factori.
- Investigarea impactului expunerii populației la poluanții mediului interior și corelarea acestora cu datele clinice.
- Identificarea mecanismelor biologice și fiziopatologice care stau la baza relației dintre schimbările climatice, poluarea aerului și incidența SCA pentru a identifica cele mai eficiente măsuri de prevenție.