

ASOCIAȚII DINTRE POLUAREA AERIANĂ ȘI FRECVENȚA SPITALIZĂRII PENTRU INFECȚII ACUTE DE CĂI RESPIRATORII INFERIOARE, ÎN BUCUREȘTI – REZULTATELE UNUI STUDIU CASE-CROSS-OVER BIDIRECȚIONAL SIMETRIC

Associations between air pollution and the frequency of hospital admissions for lower acute respiratory tract infections in Bucharest – results of a bidirectional symmetrical case-crossover study

Dr. Niculae Ion-Nedelcu¹, Dr. Gabriel Ciuiu, Prof. Dr. Emanoil Ceașuș³

¹Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș”, București

²Autoritatea Națională de Protecția Mediului, București

³Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

REZUMAT

Orientare: Un număr consistent de rapoarte din literatura medicală aduc evidențe care susțin că poluarea atmosferică modulează frecvența morbidității respiratorii.

Design și obiectiv: Studiu pe cohortă de pacienți spitalizați având ca obiectiv descrierea asociațiilor dintre factorul de risc reprezentat de expunerea la poluanții atmosferici și frecvența spitalizării pentru infecții ale căilor respiratorii inferioare (IACRI), a pacienților cu rezidență în municipiul București, în sezonul rece 2007-2008.

Metode: În studiu au fost înrolați pacienții internați pentru IACRI în perioada 01.10.2007-31.03.2008 în Spitalul de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș” din București. În perioada octombrie 2007-martie 2008, concentrațiile de bioxid de azot (NO₂), oxid de carbon (CO), bioxid de sulf (SO₂), ozon (O₃) precum și de particule de materie cu diametrul aerodinamic < 10 microni (PM10), determinate zilnic în atmosfera municipiului București au fost stratificate în două tipuri de expunere: (a) supraexpunere (> de percentilă 75) și respectiv (b) expunere ubicvitară (= percentilă 75). Regresia logistică condițională s-a utilizat pentru evaluarea riscului fiecărui pacient înrolat în studiu de supraexpunere la poluanții analizați în ziua spitalizării și respectiv în alte două zile martor, situate la câte 2 săptămâni înainte și respectiv după ziua spitalizării, fiecare pacient fiind propriul martor.

Rezultate: Analiza distribuției zilnice a concentrației fiecărui poluant considerat a arătat curbe de distribuție monomodale în cazul SO₂ și O₃ și, respectiv, multimodale în cazul CO, NO₂ și PM10.

Studiul case-crossover a arătat că în ziua spitalizării riscul individual de supraexpunere (concentrații > percentilă 75) a fost semnificativ mai mare ($p < 0,05$) față de zilele martor, pentru următorii poluanți: NO₂ [Odds ratio (OR): 1,50; interval de confidență 95% (IC95%): 1,18-1,91], CO (OR: 1,43; IC95%: 1,10-1,85) și PM10 (OR: 1,39; IC95%: 1,14-1,71), adică poluanții aerieni care determină niveluri excesive („vârfuri”) de concentrație zilnică.

Concluzii: În sezonul de iarnă 2007-2008, în București excesul de spitalizare pentru IACRI a fost înalt corelat cu supraexpunerea la NO₂, CO și PM10. Rezultatele studiului sunt importante pe plan societal întrucât motivează științific necesitatea implementării de programe care să vizeze ameliorarea calității aerului atmosferic din București.

Cuvinte cheie: poluanți aerieni, infecții acute de căi respiratorii inferioare spitalizate

Adresa de corespondență:

Dr. Ion Nedelcu, Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș”, Șos. Mihai Bravu, Nr. 281, Sector 3, București, Cod 030303

email: ion_nedelcu_niculae@hotmail.com

ABSTRACT

Background: A quite consistent number of reports from medical literature are bringing evidences that sustain that outdoor air pollution is modulating the respiratory morbidity's frequency.

Design and objective: Study based on the cohort of hospitalized patients aiming to describe associations between the risk factor represented by exposure to atmospheric pollutants and frequency of hospitalization for lower acute respiratory tract infections (LARTI) in patients, with residency in Bucharest municipality, during the cold season 2007-2008.

Methods: In the study have been enrolled patients admitted to "Dr. Victor Babes" infectious and tropical diseases hospital from Bucharest. In the period October 2007 to May 2008, the levels of nitrogen dioxide (NO₂), carbon monoxide (CO), sulfur dioxide (SO₂), ozone (O₃) and particulate matters with the air diameter < 10 microns (PM10), daily measured in the atmosphere of Bucharest municipality were stratified in two classes of exposure: (a) ubiquitous exposure (≤ 75 percentile) and (b) overexposure (> 75 percentile). Through conditional logistic regression it was compared the risk of overexposure to the considered pollutants in the day of hospitalization and also in other two control days, one situated at 2 weeks before and the other at 2 weeks after the day hospitalization; each enrolled patient was his/her own control.

Results: The analysis of distribution of each considered pollutant's daily air level revealed normally distributed curves for O₃ and SO₂ but multimodal ones in case of NO₂, CO and PM10.

The case-crossover study showed that, in the day of hospital admission the risk of overexposure was significantly ($p < 0.05$) higher, for the following pollutants: NO₂ [Odds ratio (OR): 1.50; 95% Confidence Interval (95%CI): 1.18-1.91], CO (OR: 1.43; 95%CI: 1.10-1.85), and PM10 (OR: 1.39; 95%CI: 1.14-1.71), that are the pollutants detected with excessive values ("picks") of daily air levels.

Conclusions: During the winter season 2007-2008, in Bucharest municipality, the excess of hospitalization for LARTI was highly correlated to overexposure to NO₂, CO and PM10 air levels. The results of the study are important by societal perspective as them are scientifically motivating the need for implementation of programs aiming to improve the Bucharest's atmospheric air quality.

Key words: air pollutants, hospitalized lower acute respiratory tract infections

INTRODUCERE

La nivel mondial infecțiile respiratorii acute reprezintă o cauză principală de morbiditate; țările în curs de dezvoltare cumulează peste 6% din morbiditatea și mortalitatea prin infecții respiratorii acute. (1,2). În perioada 1997-1999, la nivel mondial infecțiile de tract respirator inferior au cauzat 4 milioane de decese (1). Infecțiile respiratorii acute sunt responsabile pentru aproximativ o treime din decesele survenite la copiii în vârstă de sub 5 ani (3).

Excesul de risc de morbiditate respiratorie asociat cu expunerea la poluanții din atmosfera ambientă este frecvent raportat de către cercetători, fie exprimat ca frecvență a spitalizării (4-8) sau ca frecvență a consultațiilor de urgență (9-13).

METODE

Perioada de studiu: sezonul cuprins între datele de 01.10.2007 și 31.03.2008.

Poluanții

În București, calitatea aerului atmosferic ambiental este monitorizată prin intermediul unei rețele de 8 stații fixe care măsoară și înregistrează concentrațiile poluanților considerați importanți pentru efectul acestora asupra sănătății umane. Înregistrările din perioada de studiu ale concentrațiilor atmosferice de oxid de carbon (CO),

bioxid de azot (NO₂), bioxid de sulf (SO₂), ozon (O₃) și de pulberi materiale cu diametrul aerodinamic de < 10 microni (PM10) au fost preluate de la Agenția Națională de Protecție a Mediului și agregate în concentrații medii zilnice, la nivelul municipiului București.

Cazurile din baza de date a Spitalului de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș” (SVB) din București.

Au fost selectate cazurile de infecție acută de căi respiratorii inferioare (IACRI) (Cod J12-J22, Clasificarea Internațională a Maladiilor, revizia a 10-a) la pacienți cu domiciliul în municipiul București, la care data de internare era plasată în perioada cuprinsă între 01.10.2007 și 31.03.2008. Pentru studiul de față s-a calculat frecvența zilnică a pacienților spitalizați în perioada de studiu.

Prelucrarea datelor

Într-un tabel MS Excel, prima coloană a fost completată cu datele calendaristice consecutive din perioada de timp studiată. Rândurile tabelului au fost apoi completate prin editarea în dreptul fiecărei date calendaristice a concentrațiilor atmosferice de CO, NO₂, SO₂, O₃ și PM10, precum și a frecvenței spitalizărilor pentru IACRI din ziua respectivă. Pentru analiza prin regresie logistică condițională a efectului expunerii la nivele diferite de poluare aeriană, concentrațiile poluanților au fost stratificate în două clase: (a) expunere ubicvitară (< percentilă 75) și respectiv (b) supraexpunere

(= percentilă 75). S-a alcătuit o bază de date în care pentru fiecare pacient înrolat s-a consemnat tipul de expunere (ubicvitară sau supraexpunere) atât în ziua spitalizării, cât și două zile martor, situate la intervale de 2 săptămâni înainte și respectiv după ziua spitalizării.

Analiza statistică

S-a utilizat pachetul informatic EpiInfo (EpiInfo, versiunea 3.4.1, CDC, Atlanta, GA, SUA) pentru generarea și alimentarea bazei de date și respectiv pentru analiza prin regresie logistică condițională. Valorile p mai mici de 0,05 au fost selectate pentru a desemna asociațiile statistice semnificative.

REZULTATE

Pacienții

În perioada de studiu în SVB au fost internați 768 de pacienți pentru afecțiuni codificate J12 – J22. Vârsta medie a pacienților a fost de 48 de ani (± 22 ani), iar durata medie a spitalizării a fost de 8 zile ($\pm 6,7$). Numărul mediu de cazuri de IACRI spitalizate pe zi în perioada studiată a fost de 4,2 ($\pm 3,3$), iar durata totală a zilelor de spitalizare a celor 768 de pacienți a fost de 6.261 pacienți-zile.

Cel mai frecvent diagnostic de IACRI a fost pneumonia (69,4%), urmat de diagnosticul de bronșită acută (30,4 %) (tabelul 1).

Tabelul 1. Structura pe diagnostice a cazurilor de IACRI internate în perioada octombrie 2007 – martie 2008 în Spitalul de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. V. Babeș” din București

Denumire	# cazuri	Prevalență (%)
Bronșiolită	2	0,3 %
Bronșită acută	233	30,3 %
Pneumonie/Bronhopneumonie	533	69,4 %
Total	768	100,0 %

Poluanții aerieni

Diagrama distribuției pe clase decimale a concentrațiilor atmosferice zilnice ale poluanților studiați (figura 1) a arătat că, în sezonul de iarnă, spre deosebire de modelul de poluare cu O_3 și SO_2 , modelul de poluare cu CO , PM_{10} și NO_2 se caracterizează prin distribuții temporale multimodale, adică prin existența unor zile în care concentrațiile atmosferice sunt comparativ mult mai mari decât restul valorilor din serie – „vârfuri” de poluare.

Analiza prin regresie logistică condițională a relației dintre frecvența zilnică a spitalizării pentru IACRI și tipul de expunere la poluanții considerați (tabelul 2) a arătat că în ziua spitalizării riscul de supraexpunere la NO_2 [Odds Ratio (OR): 1,50; interval de confidență 95% (IC95%): 1,18-1,91], CO (OR: 1,43; IC95%: 1,10-1,85) și PM_{10} (OR: 1,39; IC95%: 1,14-1,71) a fost statistic semnificativ mai mare ($p < 0,05$) decât în zilele martor. Prin contrast analiza nu a identificat asocieri semnificative ($p >$

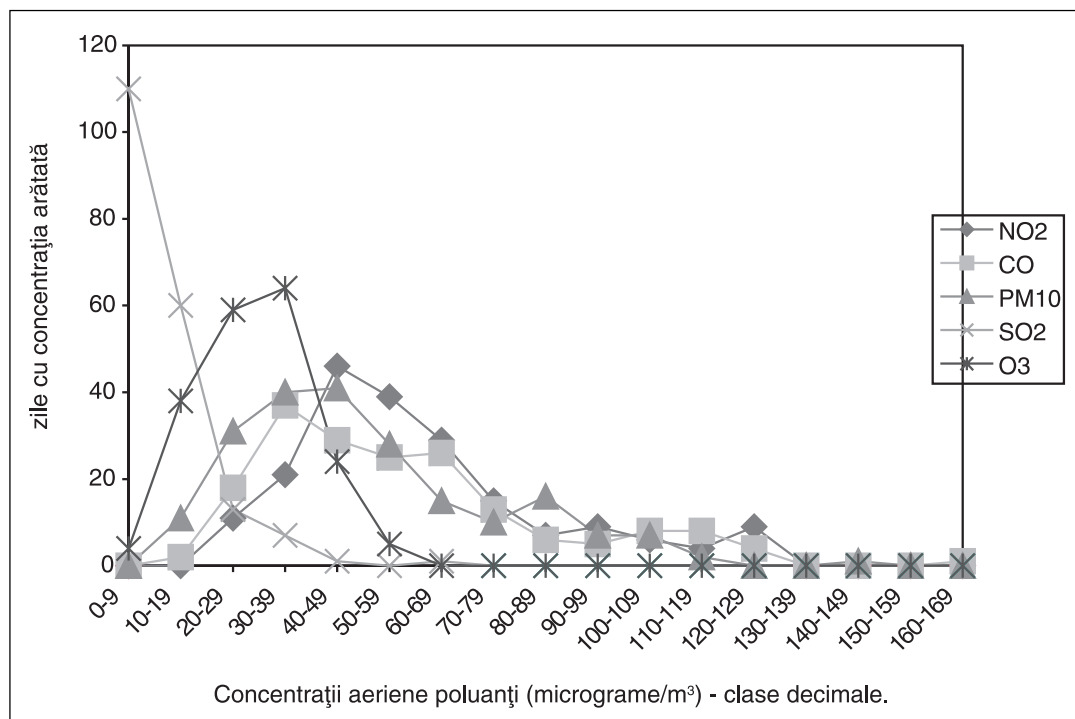


Figura 1. Frecvența zilelor în funcție de nivelul concentrației (clase decimale) a poluanților aerieni studiați, în perioada octombrie 2007 – martie 2008, în municipiul București

0,05) între efectul medical studiat și supraexpunerea la O₃ sau SO₂.

Tabelul 2. Riscul de spitalizare pentru IACRI al persoanelor rezidente în municipiul București, în caz de supraexpunere la poluanți aerieni, în sezonul rece 2007-2008

Poluant	OR (IC95%)	Coefficient regresie	Valoare p
CO	1,43 (1,10-1,85)	0,3586	0,0067*
NO ₂	1,50 (1,18-1,91)	0,4044	0,0010*
PM ₁₀	1,39 (1,14-1,71)	0,3337	0,0012*
SO ₂	1,14 (0,86-1,50)	0,1271	0,3685
O ₃	0,98 (0,73-1,31)	- 0,0229	0,8799

*asociație semnificativă la un nivel de 0,01

DISCUȚII

Mecanismele de apărare ale pulmonului față de particulele și poluanții aerieni inhalați includ funcții înnăscute, precum filtrarea aerodinamică, clearance-ul mucociliar, transportul de particule și detoxifierea prin macrofagele alveolare, la care se adaugă imunitatea sistemică antivirală înnăscută sau dobândită. În particular, macrofagele alveolare conferă un mecanism înnăscut de apărare împotriva bacteriilor și virusurilor. Particulele virale sunt ingerate prin fagocitoză și împreună cu celulele epiteliale și alte celule infectate de virus, macrofagele produc interferoni care, potențial, inhibă replicarea virală. De asemenea, macrofagele contribuie la neutralizarea infecției virale prin îndepărtarea resturilor celulelor distruse care conțin virus și prin prezentarea de antigene virale, limfocitelor T. În afara inducerii răspunsului imun umoral, răspunsul mediat celular, constând în dezvoltarea de limfocite T citotoxice (capabile să distrugă celulele infectate cu virus) joacă un rol important în controlul multor infecții virale ale tractului respirator. Sunt tot mai multe evidențe experimentale care susțin că expunerea la poluarea aeriană afectează în mod advers mecanismele de apărare antimicrobiană ale pulmonului; multe dintre aceste mecanisme pot fi modulate prin expunerea la NO₂ și alți poluanți, în modele experimentale. Astfel: (a) infecția experimentală pe animale a arătat că expunerea la NO₂ precedentă inducerii infecției experimentale a fost urmată de accentuarea mortalității printre animale de laborator (14), (b) funcțiile pulmonare sunt cu atât mai alterate, cu cât expunerea la NO₂ este mai

mare (15), (c) expunerea la NO₂ diminuează mărimea inoculului minim capabil să inducă infecția (16), și (d) expunerea la NO₂ augmentează riscul de reinfecție prin alterarea mecanismului de dezvoltare a imunității după o infecție primară (17).

Datele experimentale, precum și rezultatele studiilor epidemiologice (18,19) sugerează că expunerea la poluanții aerieni modulează peiorativ efectul *per se* al infecției, inducând sau accentuând simptomatologia sistemică și respiratorie la forme clinice care determină pacientul să consulte medicul, iar acesta din urmă să decidă spitalizarea.

Utilizând în analiză designul case-crossover, variantă a designului case-control, studiul nostru a obiectivat existența asociației temporale poluare aeriană – spitalizare pentru IACRI, în contextul municipiului București.

Studiul case-crossover bidirecțional simetric (20-23) a fost relativ recent asimilat în arsenalul analitic al poluării aeriene asupra sănătății umane datorită capacității sale de a exclude prin design, pe de-o parte a distorsiunilor asociate cu caracteristicile personale ale subiecților (vârstă, sex, stil de viață etc.) și, pe de altă parte, a autocorelărilor dintre perioadele de timp adiacente. Rezultatele studiului case-crossover au o consistență relevantă operațională întrucât sugerează convingător, cu argumente științifice, faptul că obiectivul unui program de ameliorare a calității aerului atmosferic al Bucureștiului ar trebui să țintească ocuparea vârfurilor de poluare cu NO₂, CO și PM₁₀, rămânând ca intervențiile necesare pentru realizarea acestui obiectiv să fie bazate pe analiza cauzelor determinante sau/și favorizate care induc „vârfuri“ de poluare.

CONCLUZII

Studiul de față demonstrează inechivoc că în sezonul rece, în condițiile municipiului București excesul de poluare aeriană cu NO₂, CO și PM₁₀ determină un exces de morbiditate respiratorie infecțioasă spitalizată, cu consecințele materiale și sociale respective.

Rezultatele acestui studiu au valoare operațională, constituindu-se în argumente științifice pentru susținerea unui program efectiv de control al poluării aeriene în municipiul București.

BIBLIOGRAFIE

1. **World Health Report** – Geneva: World Health Organization, 1998
2. **WHO. World Health Report 2000** – Health systems: improving performance. Geneva: World Health Organization, 2000
3. **WHO. World Health Report 1997** – Acute respiratory infections in children: Respiratory infections programme and the programme support service. Geneva: World Health Organization, 1997.
4. **Linn WS, Szlachcic Y, Gong H et al** – Air pollution and daily hospital admission in metropolitan Los Angeles. *Environ Health Perspect* 2000; 108:427-434
5. **Schwartz, J.** – Air pollution and hospital admission for the elderly in Detroit, Michigan. *Am J Respir Crit Care Med*, 1994; 150:684-655
6. **Burnett RT, Cakmak S, Brook JR, Krewski D** – The role of particulate size and chemistry in the association between summertime ambient air pollution and hospitalization for cardiorespiratory diseases. *Environ Health Perspect*, 1997; 105:614-6210
7. **Neuenberg E, Basu K.** – Effect of insurance coverage on the relationship between asthma hospitalizations and exposure to air pollution. *Public Health Reports*, 1999; 114:135-148
8. **Thurston GD, Ito K, Hayes CG, Bates DV, Lippmann M** – Respiratory hospital admission and summertime haze air pollution in Toronto, Ontario. Considerations of the role of acid aerosols. *Environ Res*, 1994; 65: 271-290.
9. **Stieb DM, Beveridge RC, Brook JR et al** – Air pollution, aeroallergens and cardiorespiratory emergency department visits in Saint John, Canada. *J Expos Anal Environ Epidemiol* 2000, 10: 461-477.
10. **Tolbert PE, Mulholland JA, MacIntosh DL et al** – Air quality and pediatric emergency room visits for asthma in Atlanta, Georgia. *Am J Epidemiol* 2000, 151: 798 – 810.
11. **Lipsett M, Hurley S, Ostro B** – Air pollution and emergency visits for asthma in Santa Clara county, California. *Environ Health Perspect* 1997; 105: 212 – 222
12. **Choudhury AH, Gordian ME, Morris SS** – Associations between respiratory illness and PM10 air pollution. *Archives Environ Health* 1997; 52: 113 – 117.
13. **Delfino RJ, Murphy-Moulton AM, Becklake MR** – Emergency room visits for respiratory illnesses among the elderly in Montreal: association with low level ozone exposure. *Environ Res* 1998; 76: 67 – 77.
14. **Ehrlich R** – Effect of nitrogen dioxide on resistance to respiratory infection. *Bacteriol Rev* 1966; 30: 604-614.
15. **Jakab GJ** – Modulation of pulmonary defense mechanisms by acute exposure to nitrogen dioxide. *Environ Res* 1987; 42: 215-228.
16. **Rose RM, Fuglestad JM, Skornik WA, et al** – The pathophysiology of enhanced susceptibility to murine cytomegalovirus respiratory infection during short-term exposure to 5 ppm nitrogen dioxide. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 912-917.
17. **Chauhan AJ, Johnston SL** – Air pollution and infection in respiratory illness. *British Medical Bulletin* 2003; 68:95-112
18. **Zanobetti A, Schwartz J, Gold D** – Are there sensitive subgroups for the effects of airborne particles? *Environ Health Perspect* 2000; 108: 841 – 845.
19. **Zelicoff JT, Chen LC, Cohen MD, et al** – Effects of inhaled ambient particulate matter on pulmonary antimicrobial immune defense. *Inhal Toxicol* 2003; 15: 131 – 150.
20. **Maclure M** – The case-crossover Design: a method for studying transient effects on the risk of acute events. *Am J Epidemiol* 1991; 133: 144 -153.
21. **Jaakola JJK** – Case-crossover design in air pollution epidemiology. *Eur Respir J* 2003; 21: Suppl. 40, 81s – 85s.
22. **Navidi W** – Bidirectional case-crossover designs for exposure with time trends. *Biometrics* 1998; 54: 596-605.
23. **Bateson TF, Schwartz J** – Control for seasonal variation and time trend in case-crossover studies of acute effects of environmental exposures. *Epidemiology* 1999; 10: 539 – 544.