



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR

Ciências da Saúde

Impacto da Exposição à Altitude na Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica

Catarina Madeira Pinto

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em

Medicina

(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Dr. Nuno Sousa

Covilhã, maio de 2014

“Por vezes sentimos que aquilo que fazemos não é senão uma gota de água no mar.

Mas o mar seria menor se lhe faltasse uma gota.”

Madre Teresa de Calcutá

Dedicatória

Antes de tudo e de todos, dedico este trabalho aos meus pais, cujo apoio, amor e sacrifício jamais serão esquecidos.

Agradecimentos

À Universidade da Beira Interior e à Faculdade Ciências da Saúde, pela oportunidade.

Ao Dr. Nuno Sousa, meu orientador, por ter aceitado este desafio, pela dedicação, disponibilidade e apoio demonstrados desde o início.

Ao meu irmão Ricardo, por estar presente em tudo quanto sou, no mínimo que faça.

À minha amiga Ana Luísa, pelo apoio incondicional, carinho e por me ter ensinado o significado da verdadeira amizade.

À minha avó Júlia, por todos os dias me inspirar a ser uma mulher melhor.

À minha família e a todos os meus amigos, por estarem sempre comigo e por me ajudarem a ultrapassar todos os obstáculos.

Aos meus pais, pelos valores com que me educaram, pelo esforço, dedicação e por sempre me apoiarem na concretização de todos os meus sonhos.

Resumo

Introdução: A doença pulmonar obstrutiva crônica é definida como um estado patológico prevenível e tratável, caracterizado por limitação persistente do fluxo aéreo em resposta à inalação de partículas tóxicas. As estatísticas preveem que, até ao ano de 2020, passará para a terceira causa mais comum de morte no mundo, pelo que tem associada uma importância crescente como problema de saúde pública.

Quer estejamos ao nível do mar ou no alto de uma montanha, a atmosfera tem a mesma percentagem de oxigénio: 21%. O que acontece nas elevadas altitudes é uma diminuição da pressão atmosférica (barométrica) que se traduz num aumento do espaço entre as moléculas do ar, tornando toda a fisiologia da respiração mais difícil. Com a altitude ocorre naturalmente hipoxémia, o que pode levar a hipóxia. A ventilação é aumentada para que a homeostasia seja mantida, o que tem efeitos fisiológicos conhecidos. Existem no organismo humano outras alterações fisiológicas à altitude, tais como a diminuição da concentração sérica de bicarbonato, o aumento do hematócrito ou o aumento cerebral de 2,3 difosfoglicerato.

A qualidade do ar em ambientes de altitude é habitualmente boa.

A associação entre a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica e a altitude tornou-se um tema muito atual e de grande interesse uma vez que a prevalência da doença tem sofrido um aumento constante na população. Tendo em vista novas estratégias terapêuticas, torna-se emergente perceber a influência da altitude nesta patologia, sendo as relações de causalidade discutidas neste trabalho.

Objetivos: Existe uma evidência substancial da associação entre prevalência/gravidade da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica e altitude. O objetivo principal deste estudo consiste em rever a literatura recente sobre o efeito das alterações fisiológicas e patológicas provocadas pela exposição à altitude na doença pulmonar obstrutiva crônica. Numa fase posterior, será analisada a influência da altitude na doença pulmonar obstrutiva crônica, nomeadamente fatores protetores, agravantes e eventuais alterações na história natural da doença.

Métodos: Para realizar esta revisão bibliográfica, foi efetuada uma vasta pesquisa de artigos científicos através de várias bases de dados como o Pubmed, Sciencedirect ou B-on, entre o mês de Outubro de 2013 e o mês de Janeiro de 2014. A pesquisa abrangeu artigos e publicações científicas internacionais como artigos de revisão, ensaios clínicos e estudos observacionais, que foram selecionados segundo critérios de relevância e recência (a partir do ano 2000) para o tema proposto.

Palavras-chave

Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica, Altitude, Fatores Ambientais, Qualidade do Ar.

Abstract

Introduction: Chronic Pulmonary Obstructive Disease is defined as a preventable and treatable disease state, characterized by persistent airflow limitation in response to toxic particles inhalation. Statistics predict that by the year 2020, it will be the third most common cause of death in the world, increasing its importance as a public health problem.

Whether we are at sea level or on the top of a mountain, the atmosphere has the same 21% oxygen. What happens at high altitudes is a reduction in the atmospheric pressure which means an increase in the space between air molecules, making the whole physiology of breathing more difficult. With the altitude occurs hypoxaemia, which may lead to hypoxia. Ventilation is increased so that homeostasis can be maintained, which has known physiological effects. Human body suffers from others physiological changes in the altitude such as decreased bicarbonate concentration, increased hematocrit or cerebral proliferation of 2,3 diphosphoglycerate.

Air quality conditions at higher altitude environments is often good.

The association between Chronic Obstructive Pulmonary Disease and altitude became a very current topic of great interest since the prevalence of the disease in the population, has been constantly growing. Taking into consideration new therapeutic strategies, it becomes a priority to analyze the influence of altitude in this pathology, being discussed here the causal relationships between both.

Objectives: There is substantial evidence within the association among prevalence and severity of chronic obstructive pulmonary disease and altitude. The main objective of this study is to review the recent literature regarding the effect of physiological and pathological changes, caused by exposure to altitude in chronic obstructive pulmonary disease. Afterwards, it will be analyzed the influence of altitude on chronic obstructive pulmonary disease, including protective, aggravating and changing factors in the natural history of the disease.

Methods: To develop this literature review, an extensive search of scientific articles was conducted through databases such as Pubmed, Sciencedirect or B-on, between October 2013 and January 2014. The searches involve articles and international scientific publications such as reviews, clinical trials and observational studies, which were selected according to relevance and up to date (later than year 2000).

Keywords

Chronic Pulmonary Obstructive Disease, High Altitude, Environment Factors, Air Quality.

Índice

Dedicatória.....	iii
Agradecimentos	iv
Resumo	v
Abstract.....	vii
Lista de Acrónimos.....	ix
Introdução.....	1
Desenvolvimento	2
Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica.....	2
Altitude	3
Prevalência da DPOC em altitude	7
Adaptações à altitude	8
Alterações na história natural da doença.....	9
Disfunção cognitiva	9
Ventilação	10
Vasoconstrição pulmonar e remodelação do ventrículo direito.....	11
Hipertensão pulmonar	12
Nutrição.....	13
Citocinas inflamatórias.....	13
Stresse oxidativo	14
Papel da Serotonina.....	14
Viagens aéreas	15
Fatores agravantes da doença	15
Fatores protetores da doença	17
Conclusão	18
Referências	22

Lista de Acrónimos

5-HT	Serotonina
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AVD	Atividades de vida diária
CO	Monóxido de carbono
CPT	Capacidade pulmonar total
CV	Capacidade vital
CVF	Capacidade vital forçada
DALY _s	Disability-adjusted life year
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica
Fvw	Fator de Von Willebrand
GOLD	Global initiative for chronic obstructive lung disease
HIF-1- α	Fator induzido por hipóxia-1- α
HPV	Vasoconstrição pulmonar hipóxica
HRV	Resposta ventilatória hipóxica
NO ₂	Dióxido de nitrogénio
O ₂	Oxigénio
PaCO ₂	Pressão parcial arterial de dióxido de carbono
PaO ₂	Pressão parcial arterial de oxigénio
PAP	Pressão da artéria pulmonar
PCR	Proteína C reativa
pH	Potencial de hidrogénio
PM ₁₀	Material particulado
ROS	Reactive oxygen species
SaO ₂	Saturação arterial de oxigénio
SO ₂	Dióxido de enxofre
U.V.	Ultravioleta

VEF ₁	Volume expiratório forçado em 1 segundo
VR	Volume residual
α-SM-actina	Actina do músculo liso alfa

Introdução

DPOC, Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica, é uma patologia broncopulmonar decorrente da obstrução das vias aéreas. A DPOC engloba duas modificações respiratórias principais: a bronquite crónica e o enfisema (1). A bronquite crónica baseia-se numa inflamação crónica dos brônquios, enquanto o enfisema resulta da destruição progressiva dos alvéolos pulmonares, com conseqüente perda de elasticidade do pulmão e colapso das vias aéreas circundantes. Esta patologia instala-se lenta e progressivamente sendo que, em muitos casos, o utente apenas recorre ao médico numa fase avançada. (1).

A prevalência da DPOC tem vindo a aumentar devido ao tabagismo e poluição ambiental, colocando a DPOC como um importante problema de saúde pública (2). É umas das principais causas de mortalidade e morbidade em todo o mundo, estando estimada como a quarta principal causa de morte em 2030 (1).

Mundialmente, cerca de 140 milhões de pessoas moram em altitudes elevadas (> 2500 metros) (4) e um número crescente de pessoas, frequentemente portadoras de patologias pulmonares subjacentes, viajam para localidades de alta altitude (5).

É prioritário perceber o impacto da altitude na DPOC pois se, por um lado, a qualidade do ar no alto de uma montanha é mais puro e limpo, por outro, as baixas temperaturas tornam os meios de aquecimento imprescindíveis à sobrevivência. A combustão de biomassa é usada por mais de 50% da população o que, juntamente com uma reduzida ventilação das casas, diminui em grande parte a qualidade do ar indoor, podendo alterar o curso natural de qualquer doença do foro pulmonar (2).

Numa primeira fase, será feita uma análise da DPOC e dos problemas que dela decorrem, seguida por uma avaliação das mudanças fisiológicas que advêm da permanência em elevada altitude. Por fim, este trabalho propõe-se a analisar o impacto da exposição à elevada altitude na DPOC, tentando otimizar as condições de permanência de pessoas em alta altitude.

Desenvolvimento

Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica

De acordo com a definição avançada pela Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) a DPOC caracteriza-se pela obstrução constante e progressiva das vias aéreas. É, basicamente, uma resposta inflamatória crónica a exposições a partículas ou gases nocivos acumuladas ao longo de décadas (1).

A DPOC é uma das causas mais importantes de morbilidade e mortalidade em todo o mundo (1). Em 1990, foi considerada a sexta principal causa de morte segundo a Global Burden of Disease Study e as mais recentes estimativas apontam para um terceiro lugar em todo o mundo até 2020. Esta projeção é essencialmente fundamentada pelo envelhecimento da população e pela exposição contínua a fatores de risco (1). A doença tem um copioso impacto na sociedade, associando-se a prejuízos significativos nas atividades de vida diárias (AVD) e laborais dos doentes, sendo que cerca de 25% destes ficam impedidos de trabalhar graças à doença (2). Relativamente às AVD, os principais impactos respeitam às dimensões lazer, exercício físico e vida sexual dos pacientes, sendo os mais afetados os de idade avançada e com nível socioeconómico mais baixo (3).

Segundo o parâmetro “Disability-Adjusted Life Year” - DALYs, isto é, a soma de anos perdidos devido a mortes prematuras e anos vividos com incapacidade ajustados à severidade da incapacidade, as estimativas apontam que a DPOC em 2030 alcance a sétima principal causa (1).

A DPOC é uma doença comum, curável e evitável, na qual os principais sintomas são dispneia, tosse crónica ou produção de expectoração, concomitante com história de exposição a fatores de risco. Os principais fatores de risco são ser do sexo masculino, ter idade avançada, história de tabagismo ou exposição ocupacional, baixo nível socioeconómico, infeções, genética (por exemplo, deficiência da alfa-1-antitripsina) e poluição no interior das casas (resultante de tabagismo, combustão de madeira e biomassa, entre outros)(1).

Relativamente à patogénese da doença, esta resume-se a uma resposta inflamatória de carácter crónico que induz uma destruição contínua do parênquima pulmonar, perturbando o funcionamento normal de defesa e reparo do pulmão. Muito sucintamente, a doença vai resultar numa limitação progressiva do fluxo de ar (1). Vários estudos corroboram a presença de stresse oxidativo, biomarcadores de radicais livres, aumento de moléculas reativas contendo oxigénio (ROS) e diminuição de defesas antioxidantes, e anti-proteases sendo que o

fumo do cigarro é o mais importante ROS ambiental (4). Segundo Tonello, a resistência à corticoterapia também está implicada na patogénese, pois deteora a imunidade inata predispondo a infeções, estando assim esclarecida, em parte, a heterogeneidade da DPOC e a sua possibilidade de persistência após cessação tabágica (5).

O diagnóstico é confirmado pela presença de uma espirometria pós-broncodilatação com uma razão $VEF_1/CVF < 0,70$ (1). Apesar de a espirometria ser o teste que melhor reproduz a função pulmonar, parece ser de opinião unânime que o volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF_1), sozinho, não descreve propriamente a doença (6).

Nos pacientes com DPOC são frequentes co-morbilidades clínicas que influenciam tanto a mortalidade como as hospitalizações e, como tal, estas devem ser procuradas e cuidadas, se presentes. As principais co-morbilidades são: doença cardiovascular, disfunção músculo-esquelética, osteoporose, depressão e neoplasia do pulmão, sendo esta última a causa mais comum de morte em doentes com DPOC leve (1). Um estudo prospetivo de coorte identificou a disfunção cognitiva como co-morbilidade, estando o paciente associado a um maior risco de mortalidade (7). É de realçar, contudo, que o tratamento da DPOC não deve ser modificado pela presença de co-morbilidades (1).

Altitude

A altitude de um ponto é a distância vertical medida entre o tal ponto e o nível médio do mar. Apenas acima dos 2500 metros (8,250 pés) é considerada alta altitude, dado que na maioria das pessoas somente a partir desse valor a Saturação arterial de oxigénio (SaO_2) começa a descer (8). O território português não tem nenhuma região de alta altitude, pois o ponto mais alto situa-se nos Açores - Ilha do Pico com 2351 metros.

Quer estejamos ao nível do mar ou no alto de uma montanha, a atmosfera tem a mesma percentagem de oxigénio: 21%. No entanto a pressão atmosférica é menor, o que afasta as moléculas de oxigénio entre si. A título ilustrativo, a 4000 metros de altitude, um litro de ar tem unicamente 63% das moléculas de oxigénio encontradas ao nível do mar (9).

Com a alta altitude diversas respostas compensatórias vão ser desencadeadas, permitindo que os seres humanos tolerem a hipoxémia e assegurem o suprimento adequado de oxigénio aos tecidos. Estas respostas compensatórias são reconhecidas como o processo de Aclimatização. Segundo Cogo, a maioria destas adaptações torna-se visível a partir dos 2000 metros, sendo gradativamente mais patentes com o aumento da altitude (10). Segundo os estudos conduzidos por Moore (2000), os nativos do Tibete ventilam mais que os nativos dos Andes em altitudes semelhantes, o que resulta na crença de que fatores genéticos, específicos de cada

população, e até fatores individuais podem modificar a aclimatização e a resposta hiperventilatória à alta altitude. O mesmo autor relata também que o corpo da carótida exerce um papel fulcral na mediação da aclimatização (8).

O que acontece nas elevadas altitudes é uma diminuição da pressão atmosférica (barométrica) que se traduz num aumento do espaço entre as moléculas do ar, tornando toda a fisiologia da respiração mais difícil. De facto, a diminuição não-linear da pressão barométrica é a mudança mais relevante com o aumento da altitude (11). Sendo o pulmão a conexão entre o ambiente e os mecanismos metabólicos corporais, a alta altitude transfigura-se num desafio para o organismo humano devido à redução progressiva da pressão atmosférica e, consecutivamente, à redução da pressão de oxigénio (10). Luks relatou que estas mudanças são mais acentuadas no Inverno e em latitudes elevadas (11).

Todavia, o clima da montanha não é determinado apenas pela diminuição da pressão atmosférica e pressão inspiratória de oxigénio, mas também pela redução da densidade do ar, temperatura e humidade (10). Por um lado, a densidade reduzida vai conduzir ao aumento do fluxo inspiratório e expiratório, esclarecendo assim a melhoria de alguns parâmetros da curva de expiração forçada (10). Por outro, a densidade e temperatura (por um aumento de 150 metros há uma redução de 1°C) diminuídas conduzem à redução da humidade absoluta (11). Maiores perdas de água insensíveis por intermédio do trato respiratório ocorrem principalmente em exercício, onde a ventilação por minuto está aumentada (11).

Para manter a homeostasia, ocorre no organismo um aumento compensatório da ventilação, dominado por resposta ventilatória hipóxica (HRV). Na mesma proporção em que aumenta a altitude, aumenta também o consumo de oxigénio (O_2) pelos músculos respiratórios. Estes vão exigir maior fluxo sanguíneo para manter o adequado suprimento de O_2 aos tecidos, desviando o fluxo sanguíneo de outros músculos de trabalho, o que pode cingir a capacidade de exercício (11). Em repouso e até 3500 metros, aumenta a ventilação com um incremento do volume corrente. Acima dessa altura, observa-se também o aumento da taxa de respiração (10). Outro achado importante da fisiologia pulmonar evidenciado na hipóxia é a acumulação de líquido extravascular pulmonar clarificado tanto pelo aumento da pressão da artéria pulmonar como pela permeabilidade endotelial (10). A vasoconstrição pulmonar hipóxica (HPV) e o ulterior aumento da pressão da artéria pulmonar (PAP) são provocados pela hipóxia alveolar. Embora o desenvolvimento de hipertensão pulmonar seja comum em alguns indivíduos, as evidências sugerem que não são encontrados sintomas de insuficiência cardíaca direita aguda durante a prática de montanhismo (11). O neurotransmissor vasoativo serotonina (5-HT), que tem um papel importantíssimo na contração e crescimento das células musculares lisas, foi também encontrado aumentado no plasma sob condições de hipóxia. A exposição da artéria pulmonar a elevados níveis de serotonina resulta no aumento da

contração e proliferação das células musculares lisas, tornando evidente o papel agonista deste neurotransmissor no processo de remodelamento (12).

Em relação aos valores espirométricos, estudos efetuados em ambientes de alta altitude (simulados e reais) comprovam um aumento da capacidade vital (CV) e um aumento da capacidade pulmonar total (CPT) sugerindo, deste modo, um aumento do volume residual (VR) (10). A capacidade vital aumenta no primeiro dia, permanecendo temporalmente enquanto estivermos no alto de uma montanha. Os efeitos da alta altitude no VEF_1 não são claros, sendo verificadas posições dissonantes entre investigadores. Enquanto Cogo relata aumentos do VEF_1 (10), outros autores assumem uma postura mais descomprometida (11).

De forma a estudar se os pacientes com doença pulmonar podem ter adversidades em altitudes elevadas é benéfico estudar as respostas fisiológicas à hipóxia hipobárica. Neste sentido, considera-se que os pulmões desempenham um papel crucial nas respostas à elevada altitude. Não obstante, é importante não esquecer que outros sistemas, nomeadamente o cardíaco, o nefrológico e o hematológico também contribuem para a resposta, sofrendo relevantes adaptações (11).

O aumento das células vermelhas no sangue, designado eritrocitose, é um dos efeitos mais estudados em elevadas altitudes. A hipóxia e a perda de volume sanguíneo são os dois principais estímulos para a eritrocitose (13). Esta acontece primariamente nas células progenitoras eritróides da medula óssea e é controlada pela eritropoietina (produzida nos rins). A eritropoietina, por sua vez, é estimulada pela hipóxia tecidual que ativa o fator induzido por hipóxia-1 (HIF-1- α) que, dentro de horas, induz a transcrição e produção de eritropoietina (14).

Na oxigenação, o gradiente alvéolo-arterial é limitado pela baixa da pressão parcial arterial de O_2 (PaO_2), principalmente em exercício. O aumento do débito cardíaco, a diminuição do tempo de circulação capilar e a maior dessaturação de oxigénio, juntamente com pressões diferenciais menores na barreira alvéolo-capilar, limitam a difusão do oxigénio levando a uma maior dessaturação arterial (11). A decaída na PaO_2 conduz a um reduzido conteúdo de oxigénio no sangue que o organismo vai tentar a todo custo compensar, aumentando o débito cardíaco, a secreção de eritropoietina e a produção de células vermelhas. É importante destacar que dentro de 1-2 dias para qualquer PaO_2 a saturação arterial será superior, uma vez que a pessoa está a hiperventilar, o que se traduz numa deslocação da curva de dissociação da hemoglobina-oxigénio para a esquerda (11). Esta alcalose respiratória favorece a absorção de oxigénio nos pulmões. À medida que aumenta a produção de 2,3 difosfoglicerato, a curva vai sendo desviada para a direita e assistimos a uma compensação renal (11). Contudo, os oriundos de elevadas altitudes são alcalóticos devido à hiperventilação, pois a pressão parcial arterial de dióxido de carbono ($PaCO_2$) reduzida com o

aumento do pH equilibra o efeito do 2,3 difosfoglicerato, resultando numa P50 (afinidade da hemoglobina ao oxigênio) em elevada altitude indistinguível de valores ao nível do mar (15). As mudanças impulsionadas pela alcalose são sensíveis de serem irrelevantes, uma vez que só acontecem quando se alcança uma altitude superior a 5000 metros (11).

Enquanto a P50 está sob o comando bioquímico, os processos fisiológicos envolvidos no transporte de oxigênio são redundantes, adaptáveis e facilmente nivelados por outros mecanismos, tais como o fluxo sanguíneo (débito cardíaco), ventilação e equilíbrio ácido-base. Ressalvo que a hemoglobina humana não é geneticamente adaptada a elevadas altitudes, sendo que nativos dos Andes e dos Himalaias parecem utilizar a hiperventilação e alcalose para aumentar a afinidade com o oxigênio, sem precisarem de qualquer alteração na estrutura ou na função da hemoglobina (15). Por conseguinte, não obstante os muitos estudos para deslindar a adaptação do ser humano à elevada altitude com base na função de hemoglobina, esta nunca encontrou bases de evidência científica. Independentemente de nos adaptarmos em quase todo o meio ambiente ao qual somos expostos, nenhuma variante genética da estrutura ou função da hemoglobina foi encontrada. Uma gasimetria realizada a um alpinista no cume do Monte Everest corrobora estas ideias (15). Hiperventilação extrema, PaCO₂ reduzida e pH elevado demonstram como vários critérios do transporte de oxigênio trabalham em conjunto para preservar a saturação arterial de oxigênio com uma P50 de 19mmHg (15). Sem esta conexão de mecanismos fisiológicos, presumivelmente o Monte Everest não poderia ser escalado sem oxigênio suplementar. Em concordância com estas afirmações, outros autores defendem que a afinidade da hemoglobina ao oxigênio é análoga entre nativos das montanhas e os nativos de uma região ao nível do mar (14).

Além da eritrocitose, hiperventilação, aumento da produção cerebral do 2,3 difosfoglicerato e da deslocação para a esquerda da curva de dissociação hemoglobina-oxigênio com uma PaCO₂ diminuída e um pH aumentado, outro fenómeno fisiológico relatado é o stresse oxidativo/redutor. Este também resulta da diminuição do oxigênio e é notado tanto pelo aumento da geração de ROS como pela diminuição da capacidade antioxidante (16). O stresse oxidativo pode ser consequência de um esforço físico extenuante em altitude, mas outros fatores ambientais podem contribuir, como por exemplo: exposição à luz U.V. (luz solar) e exposição ao frio (17). Um estudo recente revela que a exposição à elevada altitude, a corrente de transporte mitocondrial, xantina oxidase e óxido nítrico sintetase são sistemas que vão ser ativados, criando danos oxidativos em lípidos, proteínas e ADN (16). O mesmo estudo sugere que a gravidade do desafio oxidativo está relacionada linearmente com o grau de altitude; ou seja, quanto maior a altitude, maior o dano oxidativo para o corpo e que tanto os sistemas antioxidantes (enzimáticos e não enzimáticos) como a captação nutricional de vitaminas antioxidantes são enfraquecidos pela exposição à hipóxia (16). Ademais, este desafio oxidativo é agravado pelo exercício físico. Realça-se que o padrão de alta altitude associada à exposição do dano oxidativo se assemelha ao padrão de lesão por

isquemia/reperfusão (16). No seguimento desta ideia, Beall e colaboradores acreditam numa adaptação entre os nativos de alta altitude. O óxido nítrico, que necessita de oxigênio molecular para a sua síntese pelo óxido nítrico sintetase, deveria estar diminuído, mas o que se constata é que os seus níveis estão aumentados na expiração e nas amostras biológicas de urina, sangue e saliva. Mesmo sob hipóxia, possíveis adaptações mantêm a síntese de óxido nítrico elevada (18). Os nativos de elevada altitude produzem mais óxido nítrico e isso serve como função adaptativa (19). O óxido nítrico dilata os vasos sanguíneos, aumenta o fluxo de sangue, reduz a hipertensão pulmonar, incrementa a oxigenação da hemoglobina (por reação da hemoglobina com os glóbulos vermelhos) e melhora a transferência de oxigênio para os tecidos (18). Ou seja, por um lado o processo de aclimatização ao longo do tempo ameniza ou suprime de vez o alto stresse oxidativo induzido pela altitude, por outro, o exercício físico em altitudes elevadas pode promover o aumento do stresse oxidativo e provocar dano (16).

A aclimatização pode incluir mudanças que acontecem ao longo de dias/semanas ou ao longo do tempo evolutivo. Porém, em todos os casos, diminuir os efeitos da hipóxia é o objetivo primordial, sendo relevante perceber que a eficiência de tais mecanismos adaptativos depende, em grande escala, do grau de adaptação à hipóxia genética (14).

Prevalência da DPOC em altitude

Uma das formas de estudar a relação entre DPOC e altitude é através da avaliação da correlação entre a prevalência da doença e diferentes níveis de altitude. Em 2005, foi realizado um estudo que revolucionou esta relação, conhecido como PLATINO (20). O estudo compreendeu cinco cidades de países diferentes (Brasil, Chile, México, Uruguai e Venezuela) e foi verificada uma grande variabilidade na prevalência da DPOC, sendo que os valores mais elevados foram encontrados em Montevideo (Uruguai) e os menores na Cidade do México (México). Embora os autores não estabeleçam uma causa para a menor prevalência na Cidade do México, entre as possíveis explicações é avançado o fator *altitude* e os resultados encontrados apontam para uma associação negativa entre a altitude e a prevalência da DPOC. Concretamente, e dado que a Cidade do México era a mais alta, em comparação com as restantes quatro cidades, é sugerido que a altitude pode induzir um maior crescimento das vias aéreas em relação ao tamanho do pulmão, acarretando uma razão VEF_1/CVF aumentada (20).

Um outro estudo revela correlação negativa, embora fraca, entre a altitude e a prevalência de DPOC (21). Nesta investigação, os autores recrutaram indivíduos com mais de 40 anos, de 27 cidades mexicanas, incluídas entre uma faixa de altitude de um metro a 2680 metros acima do nível do mar. À semelhança dos autores do estudo PLATINO, Laniado-Laborin e colaboradores (2012) sugerem que esta associação negativa entre altitude e DPOC pode ser o resultado de uma ação indutora da altitude no crescimento das vias respiratórias em

comparação com o tamanho do pulmão, ocasionando um aumento do ratio VEF_1/CVF . Os autores advertem, contudo, que a densidade mais baixa em elevada altitude pode interferir nos resultados espirométricos, com um aumento do VEF_1 ligeiramente maior que o aumento da CVF. Por outro lado, a pressão atmosférica inferior e a hipoxemia relativa sentidas no alto de uma montanha podem contribuir para outras co-morbilidades, tais como hipertensão pulmonar e insuficiência cardíaca congestiva, com o possível resultado de uma mortalidade prematura (21).

Numa investigação recente, Caballero e colaboradores procuraram perceber a prevalência da DPOC em cinco cidades da República Colombiana, com condições geográficas semelhantes, excepto a altitude (22). A altitude das cinco cidades estudadas oscilava entre baixa (<1,500 metros), média (1,500 a 2,500 metros) e alta (>2,500 metros). Ao executarem uma espirometria, antes e depois da administração de 200µg de Salbutamol inalado a sujeitos sem obstrução aérea, constataram que tanto a CVF como o VEF_1 foram significativamente superiores em alta altitude e que o VEF_1 estava proporcionalmente mais aumentado do que a CVF. Segundo os autores, este achado vai conduzir a uma relação VEF_1/CVF aumentada e diminuir a eficácia do estudo em caracterizar uma população residente em alta altitude com obstrução aérea. Concluíram que são necessários estudos suplementares para compreender a verdadeira influência da altitude na DPOC (22). Em conjunto, as investigações parecem sugerir que a resposta do organismo à hipoxia crônica pode ser fruto de uma adaptação.

Adaptações à altitude

Na exposição à alta altitude ocorrem várias adaptações, tais como a vasoconstrição pulmonar, a fim de recompor a difusão de O_2 ; o aumento da ventilação, que ocorre dentro de segundos e, por último, a diminuição da SaO_2 e o conseqüente aumento de hemoglobina (18). Embora estas sejam as principais adaptações a curto/médio prazo, também a longo prazo se verificam adaptações genéticas (9). Um grande avanço na compreensão destas adaptações deu-se com a descoberta do HIF-1- α . O HIF-1- α é um fator de transcrição que codifica genes para proteínas, tais como a eritropoietina (23). A espessura da camada média da artéria pulmonar, ao pressupor resposta vascular à elevada altitude, também sugere poderosamente que as respostas do sistema cardiopulmonar à hipoxia são geneticamente comandadas (24).

Parecem existir diversos conjuntos de adaptações em diferentes populações de alta altitude. Um caso bem particular é da população Andina, em contraste com a população Tibetana. Ainda que ambas sejam descendentes de ancestrais residentes ao nível do mar, verifica-se que, na atualidade, estas populações diferem fenotipicamente em muitos itens que parecem ser importantes nesta adaptação, o que sugere a possível ocorrência de diferentes processos evolutivos em duas áreas geograficamente separadas (9). Enquanto os Andinos têm concentrações de hemoglobina consideravelmente superiores ao Tibetanos, estes, por sua

vez, possuem perfis de hemoglobina semelhantes a referências do nível do mar, corroborando a ideia de que tais discrepâncias possam estar sob influência de forças evolutivas (25). Num estudo realizado no Nepal, que está sensivelmente a 3840 metros de altitude, constatou-se que os seus residentes têm índices espirométricos extraordinariamente maiores do que seria previsto (26). Ademais, verificou-se um aumento de aproximadamente 12% nos padrões espirométricos em adolescentes e adultos, em comparação com caucasianos europeus do mesmo sexo, idade e altura (26). No geral, os resultados encontrados por Havryk e colegas (26) indicam que as diferenças encontradas são o produto de mudanças adaptativas à hipóxia hipobárica crônica e à elevada atividade física diária desta população. Como resultado da seleção genética e evolução darwiniana, acredita-se que a população Xerpa, ao habitar no alto de montanhas durante gerações, proporcionou o crescimento do pulmão além do previsto para as populações de baixa altitude (26).

Alterações na história natural da doença

Em pacientes com DPOC expostos à alta altitude podem acontecer determinados agravamentos. Por conseguinte, tanto a hipóxia como outros fatores climáticos de alta altitude têm, de facto, um potencial papel no bem-estar do paciente (27).

Disfunção cognitiva

Como anteriormente referido, a DPOC é uma doença pulmonar lentamente progressiva de onde provêm várias complicações, inclusive distúrbios cognitivos. Uma vez que o consumo cerebral de oxigénio não é homogéneo, algumas regiões do cérebro são mais sensíveis à hipóxia do que outras. Dado a diminuição do desempenho cognitivo ser das primeiras evidências quando a disponibilidade de oxigénio é diminuída, parece plausível concluir que as áreas cerebrais responsáveis por funções como a memória, atenção, funcionamento executivo, entre outros, serem as mais vulneráveis ao padrão heterogéneo de consumo de O₂ característico da DPOC, a nível cerebral (28).

Segundo Zheng, tanto em humanos como em animais, a hipóxia-hipercapnia crônicas influenciam as funções cognitivas (7). Há algum tempo que médicos têm confirmado que pacientes com DPOC grave podem vir a reproduzir delírio ou deficiência intelectual secundário à hipóxia e hipercapnia. A hipóxia gradual resulta num incremento da viscosidade do sangue e num aumento da resistência pulmonar vascular, que deriva em cor pulmonale e diminuição da perfusão cerebral (7). Ao expor uma pessoa a uma situação de hipóxia, seja por subir a locais de grande altitude, por ter DPOC subjacente, ou por ambas, podemos debater com riscos médicos, inclusive prejuízos cognitivos que abrangem a memória a curto prazo, capacidade de aprendizagem, flexibilidade cognitiva e de aquisição (29). Segundo Zheng (7), o grau de hipoxémia está correlacionado positivamente com o comprometimento

cognitivo nos pacientes com DPOC, pois estes podem ser caracterizados por hipoperfusão cerebral anterior e disfunções neuropsicológicas. Assim, o agravamento da hipoxemia parece predizer o declínio cognitivo frontal nos pacientes com DPOC e hipoxêmicos. Note-se, ademais, que mesmo o paciente com DPOC não hipoxêmico tem, por si só, declínio da função cognitiva. A Oxigenoterapia, atividade física reabilitante e inibidores de colinesterase são alguns exemplos de estratégias de intervenção clínicas para reverter o declínio cognitivo, não obstante o progresso da disfunção ser apenas parcialmente reversível (7).

Viagens aéreas podem também ser causa de hipoxia em pacientes com DPOC e, por conseguinte, induzir disfunção cognitiva. Uma vez que disfunções cognitivas podem antecipar situações médicas graves (arritmias cardíacas, insuficiência cardíaca direita e até morte) durante ou após as viagens aéreas, um estudo procurou determinar o efeito da hipóxia sobre o desempenho cognitivo em pacientes com DPOC quando a PaO_2 diminui para $<6,6$ kPa (28). A escolha do limite ($<6,6$ kPa) vai de encontro às recomendações da British Thoracic Society, onde se sugere que se um paciente mantiver uma $PaO_2 \geq 6,6$ kPa (>50 mmHg) ou $SpO_2 \geq 85\%$ durante um teste de estimulação hipóxica, poderá voar sem necessidade de oxigênio suplementar (30). Os autores concluíram que o desempenho cognitivo (procura visual, flexibilidade mental e capacidade de construção espaçovisual) não foi prejudicado quando uma PaO_2 desce abaixo dos 6,6 kPa em pacientes com DPOC moderada a grave (28). Como tal, a exposição de curto prazo à hipóxia parece não ter efeitos adversos sobre a função cognitiva.

Ventilação

Em altitude, a respiração torna-se mais difícil, colocando-se a questão se pessoas com DPOC aguentam o aumento da ventilação. Isto é, embora a hiperventilação é facilmente suportada por pessoas sem compromisso pulmonar, pessoas com patologia pulmonar subjacente podem não tolerar o aumento do trabalho respiratório por longos períodos de tempo (11). Se, por um lado, se pode tirar proveito da baixa densidade, diminuindo ligeiramente o trabalho de respiração, por outro vai-se criar uma redução da PaO_2 . Ou seja, os pacientes que apenas expõem obstruções leves poderão conseguir retirar algum benefício da menor densidade, da humidade inferior do ar inspirado e da diminuição da poluição aérea.

Em conjunto, estes três argumentos podem resultar num aumento do VEF_1 em comparação com os volumes medidos ao nível do mar, bem como numa redução concomitante da PaO_2 (27). Contudo, a vantagem da densidade do ar diminuída é minimizada e o aumento da hipoxemia pode prejudicar a função muscular respiratória, alterando assim o curso natural da DPOC. Além disso, a diminuição marcada da humidade que se verifica em altitudes mais elevadas pode também contribuir para o incómodo sentido pelos pacientes, pois perturba até as pessoas saudáveis (27).

Por último, outro obstáculo sentido pelos pacientes cronicamente hipoxémicos é a ausência da resposta do corpo carotídeo à hipóxia, pois esta é anulada pela hipercapnia crônica. Ou seja, ao contrário do que se observa em indivíduos saudáveis, o corpo carotídeo não transmite *feedback* e a ventilação não é incrementada (27).

Vasoconstrição pulmonar e remodelação do ventrículo direito

Conforme referido anteriormente, em ambientes de elevada altitude, pacientes com DPOC terão inevitavelmente alterações da vasculatura pulmonar, pois o teor e pressão parcial de oxigênio estão diminuídos. Gera-se uma resistência pulmonar que, ao ser transmitida ao ventrículo direito, tanto a sua morfologia como a sua função vão ser modificados (31).

Fatores como o sexo e a fase de desenvolvimento em que a exposição à hipóxia ocorreu vão variar a magnitude e o perfil específico da transformação da vasculatura pulmonar (12). Além destes fatores, Stenmark e colaboradores (12) relatam que as mudanças induzidas pela hipóxia são específicas para cada local, isto é, o processo de remodelação dos vasos maiores e proximais diferencia-se do processo de remodelação dos vasos pequenos e periféricos.

Começando pela transformação da vasculatura pulmonar, esta caracteriza-se por uma exposição hipóxica crônica que vai induzir alterações no fenótipo e na bioquímica de cada um dos tipos de células vasculares, desde o hilo do pulmão até aos vasos mais periféricos contidos na parede alveolar. Uma resposta inflamatória no interior da parede dos vasos também está envolvida em todo o processo de remodelação estrutural e vasoconstrição pulmonar (12). Outro evento muito característico é a “muscularização” dos segmentos vasculares. A vasculatura, que normalmente não apresenta camada muscular, converte o segmento pré-capilar numa estrutura de resistência. A transformação da vasculatura é o primeiro fenómeno celular que ocorre em resposta à hipóxia crônica, bem como o primeiro a desaparecer quando suspendemos o estímulo hipóxico (12).

Com o tempo, a vasoconstrição pulmonar resultante da exposição hipóxica vai acometer o ventrículo direito. Güvenç e colaboradores (2013) realizaram um estudo onde descrevem uma velocidade de regurgitação da tricúspide aumentada, o que conduz à redução do tempo de ejeção pulmonar e, por sua vez, a um aumento da pressão da artéria pulmonar em pacientes com DPOC que residem no alto de uma montanha. Ademais, o tamanho e espessura do ventrículo direito foram consideravelmente maiores nos pacientes com DPOC residentes em elevada altitude, em comparação com os pacientes residentes ao nível do mar (31). Dado que ambos os grupos eram constituídos por pessoas com DPOC subjacente, esta informação torna-se notável, pois a função ventricular direita é um prestigiado determinante de prognóstico em pacientes com DPOC. Importante não esquecer que a excessiva eritrocitose e o aumento concomitante da viscosidade sanguínea resultantes do estímulo hipóxico estão também

implicadas na hipertrofia ventricular direita que, por sua vez, pode levar a insuficiência cardíaca congestiva direita (14).

No geral, os achados descritos são marcas de uma remodelação vascular pulmonar globalmente induzida pela hipóxia e hipertensão. Assim, os aumentos da PAP podem estimular a formação de edema e aumentar a tensão cardíaca direita, conduzindo ao aumento da resistência vascular pulmonar e à hipertrofia ventricular direita (11). É importante não confundir a remodelação vascular induzida pela hipóxia isoladamente da remodelação vascular induzida pelo frio, já que a exposição ao frio também contribui para o aumento da resistência vascular pulmonar, apesar deste efeito poder ser interrompido com a administração de oxigênio (11)

Hipertensão pulmonar

Segundo Fischer (2004), pacientes com DPOC, doença pulmonar intersticial ou Hipertensão Pulmonar expõem-se a um risco maior quando sobem acima dos 2500 metros, simplesmente por se arriscarem a uma descompensação da doença subjacente. Está comprovado que a hipóxia-hipercapnia crônica contribui, em grande parte, para o desenvolvimento da fisiopatologia da DPOC (7). Assim, respostas cardiovasculares à hipóxia em alta altitude vão ser desencadeadas, dando-se o aumento do débito cardíaco por intermédio da estimulação do sistema nervoso adrenérgico o que, por sua vez, acarreta um aumento da frequência cardíaca. Ao longo do tempo, estímulos parassimpáticos avançados são responsáveis pela adaptação crônica à alta altitude, tanto pela redução da frequência cardíaca, como pela Hipertensão Pulmonar desenvolvida (14). Isto é, pacientes com DPOC que sobem a altas altitudes desenvolvem comumente falência ventilatória que, em associação com a hipóxia, leva a hipercapnia crônica.

Extensa literatura suporta a ideia que os mecanismos da hipóxia induzem Hipertensão Pulmonar, sendo uma observação clínica bem estabelecida que a Hipertensão Pulmonar significativa não se desenvolve sem a hipercapnia estar presente, mesmo na presença de doença pulmonar hipóxica (12), (7). A ideia de que Hipertensão Pulmonar e remodelação estrutural das artérias pulmonares em humanos possam ser causadas isoladamente pela hipóxia é sustentada, num primeiro momento, por observações realizadas em pessoas que vivem em grandes altitudes e que têm pressão cronicamente elevada apenas da artéria pulmonar, na qual uma pequena parte poderá ser reversível com o fornecimento de oxigênio (12). Secundariamente, em resposta ao exercício, é presenciado um aumento muito maior da artéria pulmonar de um nativo de alta altitude do que na artéria pulmonar de um residente ao nível do mar (12). Ademais, nos pulmões dos nativos de elevada altitude testemunhou-se o aumento da expressão de actina do músculo liso alfa (α -SM-actina) apenas nas paredes vasculares das pequenas artérias pulmonares, pois estes vasos mais distais têm pouco músculo

liso enquanto os vasos maiores e mais proximais exprimem túnicas médias e adventícias espessas (12).

Investigadores da República do Peru realizaram um estudo pioneiro no qual usaram cateterismo cardíaco em autópsias de nativos de elevada altitude com morte natural com o intuito primário de demonstrar a presença de Hipertensão Pulmonar assintomática em residentes de uma comunidade localizada nos Andes (32). Encontraram uma relação entre a altitude e a PAP representada por uma parábola, onde é mostrado que acima dos 3500 metros se desenvolve Hipertensão Pulmonar em associação à hipoxémia e, consecutivamente, à sua adaptação (representada, por exemplo, pela policitemia) (32). No mesmo estudo, a amostra situava-se a uma altitude de 4540 metros, sujeita a uma pressão barométrica de 445 mmHg e a uma pressão parcial de oxigênio inspirado de 80 mmHg, onde se constatava uma PAP de 28 mmHg, juntamente com uma SaO₂ de 80% e hemoglobina de 20 g/dL. O estudo histopatológico quantitativo das artérias pulmonares ostentava espessamento da camada muscular lisa apenas nas pequenas artérias distais (32).

Nutrição

Na DPOC, são comumente encontrados sinais como a perda de massa corporal ou a intolerância ao exercício físico que, mesmo com estratégias como a adoção de uma ingestão alimentar adequada, parecem difíceis de reverter. Um estudo explorou os efeitos da exposição crônica à hipóxia sobre o metabolismo, fazendo uma comparação entre pessoas com DPOC e pessoas saudáveis expostas a elevadas altitudes (33). Os resultados revelam que mecanismos envolvidos na regulação metabólica interagem com o HIF-1- α . HIF-1- α induz a expressão do gene para a frutose 2,6-bifosfato, uma enzima que promove a glicólise, permitindo assim a produção de energia em condições anaeróbias. Além disso induz o promotor do gene da leptina, enzima envolvida no controle do apetite. Foram encontrados resultados semelhantes entre pessoas com DPOC subjacente e indivíduos saudáveis expostos a alta altitude (33). Por conseguinte, faz sentido ponderar sobre uma vulnerabilidade acrescida dos pacientes nativos de elevadas altitudes com DPOC para declínios no metabolismo, já que esta é uma população sujeita a dois fatores com influência negativa (DPOC e elevada altitude). Embora seja reconhecido amiúde que elevadas altitudes possam alterar o curso natural da DPOC, pois a desnutrição e o cansaço fácil são fatores de mau prognóstico, são necessários mais estudos para clarificar este assunto.

Citocinas inflamatórias

Evidências confirmam que ocorrem aumentos de expressão de citocinas inflamatórias, quimiocinas, moléculas de adesão e leucócitos no pulmão e nos vasos em seu redor, por exposição à hipóxia (tanto aguda como crônica) (12). É cada vez mais aceite que, na parede

vascular, o fenótipo das células locais seja significativamente modificado por fatores produzidos pelos leucócitos, o que inclui aumentos na proliferação, produção de matriz e modificações nas respostas a substâncias vasoconstritoras ou vasodilatadoras (12). Complementar a esta ideia é o facto de estas células inflamatórias conduzirem ao recrutamento de precursores circulantes mesenquimais. Estes, por sua vez, podem contribuir diretamente para o processo de remodelação (12).

Stresse oxidativo

Durante o tempo que uma pessoa permanece no alto de uma montanha, a carga de stresse oxidativo vai aumentando, podendo até perdurar durante algum tempo após o regresso ao nível do mar (17). Como resposta adaptativa, o organismo humano vai gerar ROS. Não obstante, e quando produzidos em excesso, os ROS podem coadjuvar para uma função muscular deteriorada e uma perfusão capilar diminuída, atuando como fator precipitante de uma crise neurológica e/ou pulmonar, agravando o quadro de uma DPOC (17).

Papel da Serotonina

A diminuição da síntese de aminas biogénicas induz perdas de apetite, libido e motivação; défices de atenção e desregulação do sono/vigília. Um estudo científico identificou aumentos no neurotransmissor vasoativo serotonina (5-HT) no plasma sob condições de hipóxia, tendo um papel importantíssimo na contração e crescimento das células musculares lisas (12). Por conseguinte, é fácil constatar que a serotonina colabora com o processo de remodelamento da artéria pulmonar pois os seus elevados níveis resultam no aumento da contração e proliferação das células musculares lisas (12).

Em oposição, Young (2013) defende que, embora a maioria do oxigénio no cérebro seja usado para gerar energia, muitas enzimas requerem oxigénio, pelo que vão certamente ser afetadas pela hipóxia leve. Segundo o mesmo, o triptofano hidroxilase, que atua como limitante da velocidade de síntese de serotonina, é uma destas enzimas (34). Ademais, Young (2013) propõe que a reduzida síntese de serotonina cerebral causada pela hipóxia leve pode ser um fator envolvido nas altas taxas de suicídio observadas nos fumadores, pessoas que habitam em elevadas altitudes e pacientes com DPOC ou Asma, diferentemente daquelas com patologias físicas graves mas sem hipóxia (por exemplo hipertensão, artrite, diabetes ou neoplasias). Na generalidade, é apoiada a ideia de que a reduzida função pulmonar predispõe os pacientes ao suicídio, sendo que nos indivíduos com DPOC as tentativas de suicídio estão aumentadas (34).

Viagens aéreas

Uma viagem aérea impõe desafios médicos aos viajantes com distúrbios respiratórios, visto que os expõe a um ambiente hipobárico (30). No que concerne a exposições de curto prazo, a problemática consiste se os pacientes com DPOC conseguem manter uma PaO_2 adequada ou se devem viajar com oxigénio suplementar (11). Segundo as atuais recomendações da British Thoracic Society, se durante o teste de estimulação hipóxica a $PaO_2 \geq 6,6$ (>50 mmHg) ou $SpO_2 \geq 85\%$, a suplementação de oxigénio é desnecessária. Caso contrário, o paciente necessita de oxigénio suplementar a 2 L/min (30).

Quando um voo atinge a altitude máxima, a pressão da cabine diminui o correspondente a 2,438 metros de altitude, sendo plausível que pacientes com DPOC sintam uma redução da PaO_2 (35). Os pacientes com DPOC correm dois riscos principais numa viagem aérea: o risco de hipoxémia induzida pela altitude e o risco de expansão de gases no interior das cavidades corporais fechadas (bolhas pulmonares e pneumotórax). Ainda assim, estes pacientes tendem a tolerar bem uma hipoxémia moderada e a frequência de eventos adversos graves associados a viagens é baixa (30). Um estudo foi realizado com o objetivo de constatar se pacientes com DPOC expostos a viagens aéreas experimentam algum tipo de desconforto respiratório (35). Foi encontrada uma correlação positiva entre sintomas relacionados com a hipóxia e a viagem aérea. No total, um quarto dos pacientes com DPOC já tinha experimentado sintomas relacionados com hipóxia durante uma viagem aérea (35). O facto de outros sintomas relacionados com o voo (dores de ouvidos, pressão nos seios ou pernas inchadas) não se ter diferenciado entre os grupos sugere que os pacientes com DPOC não são mais predispostos a expor sintomas gerais. Contudo, é necessário não esquecer que, ao convocar o paciente a caracterizar algum desconforto durante voos reais, pode conduzir ao aumento da perceção dos sintomas (35).

Fatores agravantes da doença

As exacerbações limitam a qualidade de vida, aceleram o curso da doença e aumentam o risco de morte. São inúmeras as razões que podem desencadear uma exacerbação num paciente com DPOC, entre elas a insuficiência cardíaca, pneumonia, embolismo pulmonar, não-adesão aos medicamentos ou fatores ambientais (ar frio, inalação de substâncias irritantes, etc.) (36).

Evidências crescentes revelam que a poluição atmosférica é dos fatores mais indutivos de exacerbações na DPOC, pois concentrações elevadas de poluição do ar estão relacionadas com alterações de marcadores sanguíneos de inflamação (como a Proteína C Reativa - PCR) e de coagulação (como o fator de Von Willebrand - Fwv) (37).

No alto de uma montanha, a qualidade do ar costuma ser boa. Todavia, a problemática que se coloca não é a qualidade do ar exterior, mas sim a qualidade do ar interior. Nas últimas décadas, tem-se consolidado a ideia da poluição do ar interior ser um importante fator de risco para a saúde global, principalmente nas classes sociais mais desfavorecidas (38). A fonte mais antiga de aquecimento e para cozinhar é presumivelmente a combustão de biomassa, sendo utilizada há dezenas de milhares de anos. O pressuposto comum de que materiais naturais e biológicos são amigáveis e inofensivos está em constante revisão pela literatura recente que, por ora, apoia a noção de que os poluentes que provêm da combustão de biomassa podem ter efeitos tóxicos (39). Em ambiente doméstico, os combustíveis são normalmente incinerados em fogões simples e ineficientes que, combinados com pouca ventilação, podem originar grandes volumes de fumo no interior da casa que excedem os níveis de segurança recomendados pela Organização Mundial de Saúde (40).

Mundialmente, cerca de 50% de todas as habitações e 90% das famílias campestres utilizam combustíveis sólidos (carvão vegetal e biomassa) como a principal fonte de energia, expondo assim cerca de 50% da população mundial, perto de 3 bilhões de pessoas, aos produtos de combustão e concomitantemente aos seus efeitos nocivos (41). Segundo Torres-Duque e Pérez-Padilla (2008), existem fortes evidências de que as infecções respiratórias em crianças e DPOC em mulheres são associadas à poluição do ar interior que provêm da combustão de biomassa. Com base em estudos epidemiológicos, a Organização Mundial de Saúde estimou que a poluição que advém da combustão de biomassa indoor, especialmente em países em desenvolvimento, é responsável por mais de 1,6 milhões de mortes por ano e mais de 38,5 milhões de anos de vida ajustados por incapacidade, causados por patologias respiratórias (na qual é exemplo a DPOC), tuberculose, infecções e neoplasias (41). Outra estimativa avassaladora que importa referir é o facto de metade dos casos de DPOC diagnosticados nos países em desenvolvimento se dever a esta problemática (2).

Nos países em desenvolvimento, uma percentagem apreciável de DPOC, principalmente em mulheres, nunca fumou, sugerindo que outros fatores de risco possam estar envolvidos (22). Tal facto é atribuído à queima de madeira em fogões abertos para cozinhar e aquecimento (especialmente em altitudes mais elevadas, onde a população lida com temperaturas inferiores extremas). Um estudo espanhol encontrou um risco aumentado para a DPOC em pessoas expostas à combustão de biomassa (42). A forte associação entre a DPOC e a exposição ao fumo da combustão de biomassa encontrada apoia a sua existência não só em países em desenvolvimento, mas também em países Europeus, demonstrando que a exposição domiciliar ao fumo possa ser um fator de risco para a DPOC na Europa (42).

Uma outra investigação estudou a exposição de diferentes substâncias no desenvolvimento da DPOC, em mulheres, domésticas, não-fumadoras (43). Os resultados revelam que aquelas que eram expostas intensamente à combustão de biomassa têm um risco sete vezes maior para o

desenvolvimento de DPOC e que, tanto a exposição ao fumo da combustão de biomassa, como a exposição passiva ao fumo do cigarro são vistos como fatores importantes de desenvolvimento de DPOC (43).

Ao analisar a associação entre o uso doméstico de combustíveis de biomassa para cozinhar e o peso de bebés à nascença, Mishra (2004) concluiu que o uso doméstico de combustíveis derivados de biomassa pode causar baixo peso ao nascer. Concretamente, as mães que usavam combustíveis sólidos na cozinha tinham bebés 175g mais leves do que bebés nascidos de mães que utilizavam eletricidade (40). Embora indiretamente relacionado com o desenvolvimento de DPOC, estas conclusões comprovam a influência negativa da combustão de biomassa nas defesas humanas e, concomitantemente, com curso natural da DPOC.

Analisando o fumo proveniente da combustão de biomassa, identificaram-se mais de 200 compostos e grupos químicos, dos quais 90% encontram-se na faixa de tamanho inalável com um diâmetro aerodinâmico menor que 10 μm - PM_{10} (41). Quando combustíveis orgânicos são queimados, libertam para a atmosfera monóxido de carbono (CO), nitrogénio e óxidos de enxofre (NO_2 , SO_2), aldeídos (por exemplo, formaldeído), hidrocarbonetos policíclicos (por exemplo, benzopireno), compostos orgânicos voláteis, radicais livres e PM_{10} (41). Dado que todos estes compostos possuem um carácter de risco para a saúde do ser humano, a sua inalação pode, muito presumivelmente, produzir danos nos pulmões de forma semelhante ao que se observa em pacientes com DPOC expostos ao fumo do tabaco, agravando o curso da doença (39).

Fatores protetores da doença

Recorrendo a uma abordagem holística para o tratamento da DPOC, a reabilitação pulmonar é uma prática obrigatória, sendo composta por exercício físico, suporte psicossocial e gestão/educação sobre a doença (2).

Em altitude, o consumo de oxigénio é menor. Logo, o exercício físico torna-se mais difícil para uma carga de trabalho igual, ocorrendo uma estimulação mais pronunciada de eritropoietina (13). O período de hipóxia que se sente ao estar no alto de uma montanha aumenta o pool de mitocôndrias nas células e estimula a proliferação celular, tornando as pessoas mais resistentes ao stresse induzido pela hipóxia e aos sintomas de fadiga crónica (44).

Tudo isto, juntamente com a melhoria da qualidade do ar e com o aumento de altitude (pois a carga de poeira, ácaros e alérgenos está diminuída), torna o alto de uma montanha um local ideal para a prática de reabilitação respiratória, permitindo taxas máximas de metabolismo aeróbio em normóxia (11).

Conclusão

O presente trabalho compreendeu a análise cuidada das relações entre altitude e DPOC, com o objetivo de perceber, de forma sustentada e científica, qual a natureza do impacto da altitude nesta doença e, em última instância, promover uma prática clínica baseada na evidência.

No geral, a literatura sugere uma relação inversa (negativa) entre a altitude e a prevalência de DPOC; isto é, quanto maior a altitude, menor a prevalência da doença. Não obstante, os estudos analisados compreendem diversas limitações que poderão influenciar os resultados. A recolha da amostra não ter obedecido a princípios de aleatoriedade (21); seleção de participantes de diferentes países, levando ao cenário de as diferenças sociais, culturais e económicas possam ser em parte responsáveis pelo que foi entendido como uma diferença relacionada com a altitude (20); o facto de apenas um terço do total da amostra viver a uma altitude <1000 metros (20).

Na exposição à alta altitude ocorrem várias adaptações no organismo, fenómeno designado por aclimatização. Extensa literatura corrobora a ideia de que fatores genéticos, específicos de cada população, e até individuais metamorfoseiam a aclimatização. Havryk (26) encontrou índices espirométricos muito maiores do que o previsto em residentes do Nepal. Beall (25) relata uma concentração de hemoglobina consideravelmente maior nos Andinos relativamente ao Tibetanos, apesar de ambos serem descendentes de ancestrais residentes ao nível do mar. De encontro ao conceito de que mudanças adaptativas à hipóxia hipobárica acontecem, mas em oposição à ideia de que os Andinos sofreram uma maior adaptação que os Tibetanos, deparamo-nos com o estudo de Moore (8) onde relata que em alturas semelhantes, foi encontrada uma maior ventilação pelos nativos do Tibete em comparação aos nativos dos Andes. Apesar das evidências sugerirem muitos exemplos de adaptação genética, a escassez de dados genéticos e a sua forte variação com a idade, sexo e fatores ambientais enfatiza a necessidade de estudos adicionais neste âmbito.

Uma viagem de avião coloca diversos problemas, como alterações na pressão do ar, diminuição da quantidade de oxigénio, alterações no ritmo circadiano e até stresse psicológico. Ao expor uma pessoa a uma situação de hipóxia, seja por subir a locais de grande altitude, por ter DPOC subjacente, ou por ambas, podemos debater com riscos médicos, inclusive disfunções cognitivas (29). Todavia, caso a exposição à hipóxia seja de curto prazo, o desempenho cognitivo pode não ser prejudicado (28). Adotando uma postura mais radical, Zheng (7) afirma que o paciente com DPOC não hipoxémico tem, por si só, declínio da função cognitiva. No seu estudo, Edvardsen (35) encontrou uma correlação positiva entre os sintomas relacionados com a hipóxia sentidos numa viagem aérea, nomeadamente o desconforto

respiratório. Ademais, pacientes com DPOC parecem ter um risco aumentado para desenvolver pneumotórax quando da realização de uma viagem aérea, embora a frequência do evento seja baixa (30). Não obstante a literatura sugerir um efeito global negativo de altitudes elevadas no paciente, é fundamental perceber se os sintomas observados têm significado clínico. Mesmo quando a PaO_2 desceu abaixo dos 6,6 kPa (limite da PaO_2 estabelecido pela American Thoracic Society, num voo comercial), nenhum efeito adverso foi relatado, o que sugere que os pacientes toleram quedas da $PaO_2 < 6,6$ kPa, uma vez que eles já são “aclimatizados” até um certo ponto (11). Note-se, contudo, que nenhum estudo examinou pacientes acima dos 3,048 metros, logo são desconhecidos os resultados ou a eficácia do uso de oxigênio acima desta altitude (11).

Ambientes de alta altitude parecem promover alterações da vasculatura pulmonar através de processo de remodelação estrutural e vasoconstrição pulmonar geradas por mecanismos de resistência pulmonar (31), (12). Ao nível das modificações na morfologia e função do ventrículo direito, Guvenç (31) relata aumentos significativamente superiores no tamanho e espessura do ventrículo direito de pacientes com DPOC residentes em elevada altitude, em comparação com residentes ao nível do mar. Já Stenmark (12) sustenta a ideia que a hipertensão pulmonar e remodelação estrutural das artérias pulmonares em humanos possa ser causada isoladamente pela hipóxia. Uma vez que a função ventricular direita é um prestigiado determinante de prognóstico em pacientes com DPOC, torna-se imperial a consideração de tais evidências no âmbito da prática e investigação clínicas.

Relativamente à relação entre DPOC e fatores nutricionais, é possível inferir sobre um importante efeito metabólico da hipóxia na perda de massa corporal e intolerância ao exercício físico (33). Por conseguinte, faz sentido ponderar sobre uma vulnerabilidade particular acrescida dos pacientes nativos de elevadas altitudes com DPOC para declínios no metabolismo, já que esta é uma população sujeita a dois fatores com influência negativa, nomeadamente a DPOC e a elevada altitude. Embora seja reconhecido amiúde que elevadas altitudes possam alterar o curso natural da DPOC, pois a desnutrição e o cansaço fácil são fatores de mau prognóstico, são necessários mais estudos para clarificar este assunto.

A serotonina parece ter funções diversas, entre elas, o controle da contração e crescimento das células musculares lisas. Segundo Stenmark (12), em situações de hipóxia, os níveis de serotonina estão aumentados, contribuindo assim para o remodelamento da artéria pulmonar. Não obstante, Young (34) propõe que as altas taxas de suicídio verificadas em fumadores, habitantes em elevadas altitudes e em pacientes com DPOC ou Asma devem-se à diminuição da síntese de serotonina induzida pela exposição à hipóxia. Admitindo que a conjectura de Young (34) é verídica, pois é desprovida de ensaios científicos, coloca-se a questão: os pacientes com DPOC e que vivem em altitude terão uma taxa de suicídio ainda maior do que pessoas com umas destas premissas isoladas? Apesar de se basear apenas em teorias e carecer

de testes científicos, o autor lança questões pertinentes no âmbito deste tema, abrindo portas a futuros estudos.

No alto de uma montanha as grandes amplitudes térmicas e os invernos rigorosos com temperaturas negativas levam à procura de formas de aquecimento rentáveis, nomeadamente a combustão de biomassa. Extensa literatura suporta a ideia que a má qualidade do ar indoor é um importante fator de risco para a saúde global (42), (43), (40). Orozco-Levi e colaboradores (42) realizaram um estudo em Espanha onde encontraram um risco aumentado para a DPOC em pessoas expostas à combustão de biomassa; Sezer (43) encontrou um risco sete vezes maior para o desenvolvimento da DPOC em mulheres expostas à combustão de biomassa e Mishra (40) conclui que o uso doméstico de combustíveis derivados de biomassa pode causar baixo peso à nascença. Por conseguinte, é urgente melhorar a qualidade do ar dentro das casas. A redução da exposição ao fumo da combustão de biomassa, principalmente entre mulheres e crianças, é um objetivo fundamental para reduzir a prevalência da DPOC em todo o mundo (1). Não obstante, a seleção de estratégias para atingir esse objetivo revela-se complexa. Há que ter em consideração a exposição pessoal, mas também aspetos culturais e económicos de cada local: nível de desenvolvimento, recursos, necessidades energéticas, sustentabilidade e a proteção do ambiente (41). Para muitos países a mudança para combustíveis limpos não é uma opção realista nas próximas duas a três décadas (38), mas mudanças simples nas características de ventilação da habitação podem conduzir a melhorias substanciais e, em última instância, diminuir o impacto dos fatores agravantes (41). Neste sentido, e salvaguardando a qualidade do ar no interior das casas, podemos afirmar que o alto de uma montanha pode ser um bom local para utentes com patologias pulmonares viverem.

A dificuldade em estabelecer a relação concreta entre a altitude e a DPOC reside, também, nas próprias limitações de alguns dos estudos efetuados. Concretamente, e de uma forma global, muitos destes não avaliaram a gravidade da DPOC subjacente ou a possível ocorrência de distúrbios adjacentes e recorreram a amostras de tamanho reduzido e/ou curtos períodos de tempo para as avaliações. O facto dos sintomas sentidos em ambientes de hipóxia serem avaliados por questionários subjetivos pode levar a erros de medição. Ademais, a extensa pesquisa realizada revelou alguma escassez de investigações com o rigor científico devido, como ensaios clínicos randomizados e estudos de coorte longitudinais. Posto isto, é importante o investimento científico nesta área, através da promoção futura de novos estudos tendo em consideração fatores genéticos, socioculturais, de idade, género, entre outros.

O presente trabalho aborda os efeitos da altitude em pacientes com DPOC preexistente, tendo como objetivo otimizar a permanência em altitudes elevadas e dar a perceber o quão exígua é a informação neste tema.

Nos últimos anos, a prevalência da DPOC tem vindo a aumentar, constituindo uma das principais causas de mortalidade e morbidade em todo o mundo. A realidade de uma população cada vez mais envelhecida e continuamente exposta a fatores de risco reflete-se num extenso impacto da doença na sociedade. A gestão da DPOC impõe ao Sistema de Saúde numerosos encargos que tendem a aumentar paralelamente com o crescimento da prevalência da doença. Como tal, é essencial ter em consideração que intervenções mínimas no sentido de reduzir os internamentos por DPOC terão um impacto substancial na saúde e nos custos globais associados.

Ao nível das principais implicações clínicas, a revisão da literatura realizada tornou claro que é fundamental a adoção de uma abordagem holística da DPOC; isto é, de uma abordagem terapêutica que analise o problema globalmente, em todo o seu contexto, indo muito para além da terapia empírica. Além da recolha de informações clínicas, é imprescindível o médico avaliar aspetos como a altitude que o paciente planeia alcançar, o tempo de permanência em altitude e a altura a que vai dormir. Outro objetivo será a prevenção de acidentes de trabalho provocados por indivíduos saudáveis que trabalham em altas altitudes ou até por indivíduos com DPOC leve a assintomática, muitas vezes sob stresse induzido pela hipóxia.

Em jeito de conclusão, é compreensível que, muitas vezes, não seja fácil para um médico aconselhar adequadamente um paciente com DPOC a viajar para elevadas altitudes, devido à complexidade da interação entre a altitude e a doença.

Referências

1. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. GOLD. 2014.
2. Kaufman G. Chronic obstructive pulmonary disease: diagnosis and management. *Nurs Stand*. 2013;27:53-62.
3. Álvarez-Gutiérrez FJ, Miravittles M, Calle M, Gobartt E, López F, Martín A. Impact of Chronic Obstructive Pulmonary Disease on Activities of Daily Living: Results of the Multicenter {EIME} Study. *Arch Bronconeumol* ((English Ed [Internet]). 2007;43(2):64-72. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1579212907600263>
4. Yao H, Rahman I. Current concepts on oxidative/carbonyl stress, inflammation and epigenetics in pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Toxicol Appl Pharmacol* [Internet]. 2011;254(2):72-85. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0041008X11000470>
5. Tonello A, Poli G. Rethinking chronic obstructive pulmonary disease. *Med Hypotheses* [Internet]. 2011;76(3):358-60. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306987710004524>
6. Rabe KF, Wedzicha JA. Controversies in treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* [Internet]. 2011;378(9795):1038-47. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673611612956>
7. Zheng G, Wang Y, Wang X. Chronic hypoxia-hypercapnia influences cognitive function: A possible new model of cognitive dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Med Hypotheses* [Internet]. 2008;71(1):111-3. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306987708000455>
8. Moore LG. Comparative human ventilatory adaptation to high altitude. *Respir Physiol* [Internet]. 2000;121(2-3):257-76. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S003456870000133X>
9. Beall CM. ADAPTATIONS TO ALTITUDE: A Current Assessment. *Annu Rev Anthropol* [Internet]. 2001;30(1):423-56. Available from: <http://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev.anthro.30.1.423>
10. Cogo A. The lung at high altitude. *Multidiscip Respir Med* [Internet]. 2011;6(1):14-5. Available from: <http://www.mrmjournal.com/content/6/1/14>
11. Luks AM, Swenson ER. Travel to high altitude with pre-existing lung disease. *Div Pulm Crit Care Med*. 2007;29:770-92.
12. Stenmark KR, Fagan KA, Frid MG. Hypoxia-Induced Pulmonary Vascular Remodeling: Cellular and Molecular Mechanisms. *Circ Res*. 2006;99:675-91.
13. Gunga H-C, Kirsch KA, Roecker L, Kohlberg E, Tiedemann J, Steinach M, et al. Erythropoietin regulations in humans under different environmental and experimental conditions. *Respir Physiol Neurobiol* [Internet]. 2007;158(2-3):287-97. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1569904807000870>

14. Frappell PB, León-Velarde F, Rivera-Ch M. Oxygen transport at high altitude—An integrated perspective. *Respir Physiol Neurobiol* [Internet]. 2007;158(2-3):115-20. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1569904807002157>
15. Winslow RM. The role of hemoglobin oxygen affinity in oxygen transport at high altitude. *Respir Physiol Neurobiol* [Internet]. 2007;158(2-3):121-7. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1569904807001097>
16. Dosek A, Ohno H, Acs Z, Taylor AW, Radak Z. High altitude and oxidative stress. *Respir Physiol Neurobiol* [Internet]. 2007;158(2-3):128-31. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1569904807001103>
17. Askew EW. Work at high altitude and oxidative stress: antioxidant nutrients. *Toxicology* [Internet]. 2002;180(2):107-19. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300483X02003852>
18. Beall CM, Laskowski D, Strohl KP, Soria, Rudy; Villena M, Vargas E, Alarcon AM, et al. Pulmonary nitric oxide in mountain dwellers. *Nature*. 2001;414(6862):411.
19. Beall CM, Strohl KP, Laskowski D, Hutte R, Erzurum SC. “Lower exhaled nitric oxide in acute hypobaric than in normobaric hypoxia” by T. Hemmingsson and D. Linnarsson [*Respir. Physiol. Neurobiol.* 169 (2009) 74-77]. *Respir Physiol Neurobiol* [Internet]. 2010;170(3):211-2. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1569904810000443>
20. Menezes AMB, Perez-Padilla R, Jardim JB, Muiño A, Lopez MV, Valdivia G, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the {PLATINO} study): a prevalence study. *Lancet* [Internet]. 2005;366(9500):1875-81. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673605676325>
21. Laniado-Laborin R, Rendón A, Batiz F, Alcantar-Schramm JM, Bauerle O. Gran altitud y prevalencia de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica: ¿relación casual o causal? *Arch Bronconeumol* [Internet]. 2012;48(5):156-60. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300289612000038>
22. Caballero A, Torres-Duque CA, Jaramillo C, Bolívar F, Sanabria F, Osorio P, et al. PRevalence of copd in five colombian cities situated at low, medium, and high altitude (prepopcol study)*. *CHEST J* [Internet]. 2008;133(2):343-9. Available from: +
23. Beall CM. Andean, Tibetan, and Ethiopian patterns of adaptation to high-altitude hypoxia. *Integr Comp Biol*. 2006;46(1):18-24.
24. Huicho L. Postnatal cardiopulmonary adaptations to high altitude. *Respir Physiol Neurobiol* [Internet]. 2007;158(2-3):190-203. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1569904807001395>
25. Beall CM. Detecting natural selection in high-altitude human populations. *Respir Physiol Neurobiol* [Internet]. 2007;158(2-3):161-71. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1569904807001681>
26. Havryk AP, Gilbert M, Burgess KR. Spirometry values in Himalayan high altitude residents (Sherpas). *Respir Physiol Neurobiol* [Internet]. 2002;132(2):223-32. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1569904802000721>
27. Cogo A, Fischer R, Schoene R. Respiratory diseases and high altitude. *High Alt Med Biol*. 2004;5:435-44.

28. Martin SE, Bradley JM, Buick JB, Crossan A, Elborn JS. The effect of hypoxia on cognitive performance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Physiol Neurobiol* [Internet]. 2011;177(1):36-40. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1569904811000899>
29. Wang J, Ke T, Zhang X, Chen Y, Liu M, Chen J, et al. Effects of acetazolamide on cognitive performance during high-altitude exposure. *Neurotoxicol Teratol* [Internet]. 2013;35(0):28-33. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0892036212001791>
30. LK J, RK C, M T, Group BATW. Managing patients with stable respiratory disease planning air travel: a primary care summary of the British Thoracic Society recommendations. *Prim Care Respir J*. 2013;22(2):234-8.
31. Güvenç TS, Erer HB, Kul Ş, Perinçek G, İlhan S, Sayar N, et al. Right Ventricular Morphology and Function in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients Living at High Altitude. *Hear Lung Circ* [Internet]. 2013;22(1):31-7. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1443950612012115>
32. Penaloza D. Effects of High-Altitude Exposure on the Pulmonary Circulation. *Rev Española Cardiol (English Ed)* [Internet]. 2012;65(12):1075-8. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1885585712002800>
33. Raguso CA, Guinot S La, Janssens J-P, Kayser B, Pichard C. Chronic hypoxia: common traits between chronic obstructive pulmonary disease and altitude. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2004;7(4):411-7.
34. Young SN. Elevated incidence of suicide in people living at altitude, smokers and patients with chronic obstructive pulmonary disease and asthma: possible role of hypoxia causing decreased serotonin synthesis. *J Psychiatry Neurosci*. 2013;38(6):423(4).
35. Edvardsen A, Akerø A, Hardie JA, Ryg M, Eagan TML, Skjøsberg OH, et al. High prevalence of respiratory symptoms during air travel in patients with {COPD}. *Respir Med* [Internet]. 2011;105(1):50-6. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0954611110004336>
36. Decramer M, Janssens W, Miravittles M. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* [Internet]. 2012;379(9823):1341-51. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673611609689>
37. Hildebrandt K, Ruckerl R, Koenig W, Schneider A, Pitz M, Heinrich J, et al. Short-term effects of air pollution: a panel study of blood markers in patients with chronic pulmonary disease. *Part Fibre Toxicol* [Internet]. 2009;6(1):25. Available from: <http://www.particleandfibretoxicology.com/content/6/1/25>
38. Ezzati M. Indoor air pollution and health in developing countries. *Lancet* [Internet]. 2005;366(9480):104-6. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673605668456>
39. Boman C, Forsberg B, Sandstrom T. Shedding new light on wood smoke: a risk factor for respiratory health. *Eur Respir J*. 2006;27:446-7.
40. Mishra V, Dai X, Smith KR, Mika L. Maternal exposure to biomass smoke and reduced birth weight in Zimbabwe. *Ann Epidemiol* [Internet]. 2004;14(10):740-7. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1047279704000456>

41. Torres-Duque C, Maldonado D, Pérez-Padilla R. Biomass Fuels and Respiratory Diseases. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;577-90.
42. Orozco-Levi M, Garcia-Aymerich J, Ramírez-Sarmiento A. Wood smoke exposure and risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2006;27:542-6.
43. Sezer H, Akkurt İ, Guler N, Marakoğlu K, Berk S. A Case-Control Study on the Effect of Exposure to Different Substances on the Development of {COPD}. *Ann Epidemiol* [Internet]. 2006;16(1):59-62. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1047279705000876>
44. Zubieta-Castillo G, Zubieta-Calleja L, Kingston J, Zubieta-Calleja G. The Low and High Altitude Hypoxia Faces. *Wilderness Environ Med* [Internet]. 2009;20(2):181-91. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1080603209701176>