

# **Efeitos da sazonalidade em doenças cardiovasculares: Uma Revisão Sistemática**

Florência Fernandes Alves

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Medicina**  
(mestrado integrado)

Orientador: Prof. Doutora Anabela Antunes de Almeida  
Co-orientador: Prof. Doutor Manuel de Carvalho Rodrigues

junho de 2022



## **Agradecimentos**

Uma dissertação de mestrado é sempre um trabalho em conjunto, pelo que não podia deixar de agradecer o apoio e ajuda prestados pela Professora Doutora Anabela Almeida assim como pelo Professor Doutor Manuel de Carvalho Rodrigues. Aos dois o meu muito obrigada.

À família e amigos, vós tornais a minha vida mais rica e colorida.

Como prometido, Catarina e Mariana, quando entregar a tese, vamos jogar um joguinho!



## Resumo

As doenças cardiovasculares constituem a causa número um de morte em Portugal e a nível mundial. Vários estudos descreveram um efeito de sazonalidade, ou seja, uma maior incidência numa estação do ano, em várias doenças, entre elas as cardiovasculares. Aliás, foi exposto por vários autores um “paradoxo da mortalidade em excesso no inverno”, em que países com Invernos mais amenos, como é o caso de Portugal, apresentam maior sazonalidade de mortalidade do que alguns países em latitudes mais elevadas. Realizámos uma revisão sistemática para avaliar a existência de sazonalidade na mortalidade e morbidade por DCV na população portuguesa. Foi efetuada uma pesquisa nas bases de dados PubMed, Cochrane Library, EBSCOhost; B-ON e SCOPUS, tendo sido obtido 92 resultados, dos quais foram excluídos 53 duplicados. Seguindo as *guidelines* PRISMA triámos trinta e nove artigos científicos, selecionando no final sete. À exceção de um artigo, apenas focado num tipo de DCV e circunscrito à população da cidade do Porto, todos os estudos mostraram um excesso de mortalidade/morbidade por DCV no Inverno, chegando esta diferença a 38% num dos estudos. Também foi possível verificar que existe uma assimetria geográfica na sazonalidade cardiovascular, ocorrendo esta maioritariamente nas zonas interiores do país. Os estudos efetuados até agora sobre esta temática na população portuguesa são escassos e não tomam em conta os vários fatores, a maioria modificáveis, que afetam a sazonalidade das DCV, como a dieta, poluição do ar, níveis de atividade física, entre outros. É fundamental que todos estes fatores sejam analisados e que as autoridades de saúde e o governo português emitam medidas para combater este fenómeno.

## Palavras-chave

Sazonalidade;doenças cardiovasculares;Portugal;revisão sistemática



## **Abstract**

Cardiovascular diseases are the number one cause of death in Portugal and worldwide. Several studies have described a seasonality effect, that is, a higher incidence in one season of the year, in various diseases, including cardiovascular diseases. In fact, a “paradox of excess mortality in winter” has been exposed by several authors, in which countries with milder winters, such as Portugal, have greater seasonality in mortality than some countries at higher latitudes. We carried out a systematic review to assess the existence of seasonality in CVD mortality and morbidity in the Portuguese population. A search was carried out in the PubMed, Cochrane Library, EBSCOhost databases; B-ON and SCOPUS, having obtained 92 results, of which 53 duplicates were excluded. Following the PRISMA guidelines, we screened thirty-nine scientific articles, selecting seven at the end. Apart from one article, only focused on a type of CVD and limited to the population of the city of Porto, all studies showed an excess of mortality/morbidity due to CVD in winter, reaching 38% in one of the studies. It was also possible to verify that there is a geographic asymmetry in cardiovascular seasonality, which occurs mostly in the interior areas of the country. Studies carried out so far on this topic in the Portuguese population are scarce and do not consider the various factors, most of which are modifiable, that affect the seasonality of CVD, such as diet, air pollution, levels of physical activity, among others. It is essential that all these factors are analyzed and that the health authorities and the Portuguese government issue measures to combat this phenomenon.

## **Keywords**

Seasonality; Cardiovascular diseases; Portugal; systematic review



# Índice

Agradecimentos.....	iii
Resumo.....	v
Palavras-chave.....	v
Abstract.....	vii
Keywords.....	vii
Lista de Figuras.....	xi
Lista de Tabelas.....	xiii
Lista de Acrónimos.....	xv
1. Introdução.....	17
2. Metodologia.....	21
3. Resultados.....	22
4. Discussão.....	31
5. Conclusão.....	34
Referências bibliográficas.....	36



## **Lista de Figuras**

Figura 1 – Diagrama PRISMA do processo de seleção dos estudos



## **Lista de Tabelas**

Tabela 1 – Tabela resumo dos estudos selecionados



## Lista de Acrónimos

AI	AVC isquémico
AVC	Acidente vascular cerebral
DCV	Doenças cardiovasculares
EAM	Enfarte agudo do miocárdio
EI	Endocardite infecciosa
HIC	Hemorragia intracerebral
INE	Instituto Nacional de Estatística
MEI	Mortalidade/morbilidade em excesso no inverno
RS	Revisão sistemática
T <sub>max</sub>	Temperatura máxima
T <sub>min</sub>	Temperatura mínima
TPO	Taxas padronizadas de óbitos
VDT	Variação diurna de temperatura



# 1. Introdução

As doenças cardiovasculares (DCV) são uma classe de doenças que afetam o coração ou os vasos sanguíneos, constituindo a causa número um de morte em Portugal e a nível mundial. Só em 2019 foram responsáveis por cerca de 17,9 milhões de óbitos mundialmente, dos quais 33587 em Portugal, a maioria dos quais causados por enfarte agudo do miocárdio (EAM) e acidente vascular cerebral (AVC). Estes dois tipos de DCV são, normalmente, de origem isquémica, causados por um bloqueio num vaso que impede que o sangue flua. A razão mais comum para isso é a formação de placas ateroscleróticas nas paredes internas dos vasos sanguíneos. A aterosclerose é uma doença inflamatória das artérias associada a alterações lipídicas e outras alterações metabólicas (1–3)

Já Hipócrates, o “pai da medicina” reconhecia variações nos padrões de doenças humanas de acordo, não apenas com a localização geográfica, mas também com a época do ano e as mudanças nas condições climáticas. Diversos estudos relatam variações sazonais na mortalidade e morbidade provocada por DCV, com “picos no inverno” 10% a 20% maiores do que no verão. No entanto, em alguns subtipos de DCV um pico mais pequeno no Verão também é mencionado. Este padrão em forma de J, com risco aumentado em ambas as extremidades do espectro de temperatura, ocorre em muitas outras doenças.(4)

O fenómeno da sazonalidade na mortalidade/ morbidade por DCV ainda não é bem entendido, mas sabe-se que não é causado simplesmente pela variação de temperatura. Existe uma interação complexa entre a suscetibilidade dos indivíduos e uma série de fatores ambientais, como temperatura e poluição do ar; comportamentais, como níveis de atividade física e hábitos alimentares, e fisiológicos, como a variação sazonal no nível plasmático de fibrinogénio, colesterol, entre outros.(4,5)

A exposição a temperaturas frias provoca uma resposta termorreguladora constituída por vasoconstrição periférica, reduzindo a condução térmica através da pele, e tremor, que aumenta a produção metabólica de calor. Amplamente mediados pela ativação simpática, estas respostas também resultam em frequência cardíaca e pressão arterial mais elevadas, podendo também desencadear ativação plaquetária, bem como aumentar os níveis de marcadores sanguíneos inflamatórios. Estas respostas fisiológicas, apesar de normais, variam consoante a idade, sexo e grau de fitness em geral e podem ter um efeito adverso em indivíduos comprometidos a nível cardiovascular. Em indivíduos mais velhos, esta termorregulação e até mesmo a perceção do frio, pode estar atenuada. (6) A nível de género, embora as mulheres apresentem um maior teor de gordura periférica, e logo de

isolamento térmico, também tendem a ter áreas de superfície maiores e massa corporal total menor, potencialmente resultando em um aumento líquido na perda de calor por convecção sob as mesmas condições climáticas.(7)

Já a exposição a temperaturas mais elevadas provoca vasodilatação periférica generalizada e sudorese, garantindo a condução de calor e logo diminuição da temperatura corporal central. Como esta resposta vasodilatadora leva a uma perda de resistência vascular, ocorre ativação simpática e aumento compensatório da frequência cardíaca e do volume sistólico, de modo manter a pressão arterial. Caso se mantenha o estresse por calor, e logo a sudorese, pode ocorrer diminuição do volume plasmático que combinado com o aumento dos níveis circulantes de glóbulos vermelhos e brancos e plaquetas, pode levar a hemoconcentração e logo, a um estado pró-trombótico. Em casos mais graves pode ocorrer perda de eletrólitos e diminuição da pré-carga cardíaca, exacerbando a hipotensão e taquicardia subjacentes e levando a subperfusão cerebral e cardíaca o que pode causar síncope e isquemia miocárdica. Em casos extremos, a falência de órgãos-alvo e a produção de proteínas de choque térmico, como mecanismo de proteção, são precursores do choque criogénico. Tal como com o frio, também a idade e o nível de fitness influenciam esta resposta. Com o envelhecimento, a produção de sudorese é menos efetiva e é mais difícil compensar a vasodilatação e manter a homeostase cardiovascular. (4)

Poluição atmosférica pode-se definir como níveis atmosféricos elevados de vários poluentes, como partículas inaláveis e poluentes gasosos como dióxido de enxofre e dióxido de azoto, entre outros.(4) Estes provem das emissões do tráfego automóvel, do aquecimento doméstico e das atividades industriais, sendo, por isso, mais notáveis em grandes aglomerados populacionais.(8) Valores mais elevados de poluição atmosférica estão associados com maior número de eventos cardiovasculares, possivelmente porque provocam respostas hipertensivas (aumento da frequência cardíaca e pressão arterial) e têm efeito pró-trombótico (aumento dos níveis séricos de fibrinogénio e fatores de coagulação, vasoconstrição arterial), pró-inflamatório (aumento de mediadores inflamatórios, como proteína C reativa) e causam também disfunção endotelial. A concentração de partículas inaláveis, um dos principais componentes da poluição atmosférica, varia sazonalmente, com o pico no Inverno, o que pode dever-se ao maior uso de combustível para aquecimento e também devido às massas de ar estagnadas formadas devido à baixa temperatura e baixa velocidade do vento.(5) Vários estudos reportam o efeito da sazonalidade da poluição atmosférica nas DCV, como a meta- análise de Zhao et al. (9) que encontrou uma associação entre o género feminino, temperaturas mais baixa e idade > 65 anos e maiores riscos de mortalidade cardiovascular para todos os poluentes. No entanto, também foram relatados picos de verão. (10)

Existem várias respostas comportamentais e culturais para preservação do calor como aquecimento e isolamento de habitações, uso de roupas mais termoprotetoras, modulação dos níveis de exercício e até o tipo de dieta. Normalmente estas são aplicadas com mais eficácia em regiões com temperaturas mais frias, o que ajuda a perceber os níveis de mortalidade mais elevados em países com invernos mais amenos. (11)

A inatividade física está fortemente associada às DCV. A prática de exercício físico leva a melhorias da função endotelial e ao aumento do fluxo sanguíneo nos vasos sanguíneos e logo da tensão de cisalhamento. Aumentos crônicos na tensão de cisalhamento estão ligados a melhorias na função endotelial em estudos com animais, bem como em alguns estudos humanos limitados. Outro mecanismo de atuação proposto é que o exercício físico pode reduzir a atividade nervosa simpática elevada que acompanha a hipertensão essencial. (5) Foi demonstrada uma variação sazonal na prática de exercício físico, com níveis mais altos nas estações mais quentes. (12)

Também ocorre sazonalidade a nível dos hábitos alimentares, com um pico no outono e inverno para o consumo de gorduras saturadas e insaturadas e colesterol.(13,14)

Estas alterações na dieta e níveis de exercício físico pode levar a modificações potencialmente prejudiciais no índice de massa corporal, circunferência da cintura e, pressão arterial e níveis séricos de colesterol, triglicéridos e glucose no sangue, fatores de risco cardiovascular conhecidos.(14) Aliás foi demonstrado que todos estes fatores aumentam no Inverno e diminuem no Verão, em ambos os hemisférios.(15)

Níveis séricos elevados de colesterol estão associados a disfunção endotelial por stress oxidativo e redução da biodisponibilidade de óxido nítrico, um potente vasodilatador, o que pode levar a rigidez dos vasos e conseqüentemente, contribuir para o desenvolvimento de DCV. (5) Foi demonstrada uma variação sazonal significativa nos níveis plasmáticos de colesterol com incidências máxima no inverno.(16)

A deficiência de vitamina D tem sido associada a fatores de risco de DCV, como hipertensão e *diabetes mellitus*, a marcadores de aterosclerose subclínica, como espessamento da túnica íntima-média dos vasos e calcificação coronária, bem como a eventos cardiovasculares, como EAM, AVC e insuficiência cardíaca congestiva. (17) A deficiência de vitamina D é extremamente prevalente entre indivíduos que vivem em países com latitudes mais elevadas e logo, com luz solar limitada durante os meses de inverno. (4)

O fibrinogénio, uma molécula que desempenha um papel fundamental na formação precoce da placa aterosclerótica e na inflamação aguda, é agora considerado um fator de

risco independente para DCV. Foi demonstrado que os seus níveis variam sazonalmente, atingindo concentrações máximas durante o Inverno.(18) Isto pode dever-se ao aumento da incidência de infeções respiratórias nesta estação, que podem causar uma reação de fase aguda e, consecutivamente, levar a um aumento do fibrinogénio. Um aumento destes fatores gera um “estado hipercoagulável”, que pode contribuir para o desenvolvimento de DCV (5)

Também a gripe e outras doenças infecciosas, tradicionais da época fria, tem sido associadas a um risco aumentado de morbidade e mortalidade cardiovascular. (19,20) Além de levarem ao aumento do fibrinogénio plasmático e da inibição da fibrinólise por endotoxinas, a taquicardia e aumento do débito cardíaco que acompanha muitas infeções agudas e doenças febris pode aumentar o estresse em placas ateromatosas e levar à sua rutura. (5)

Há ainda que ressaltar que vários fármacos, nomeadamente os usados no tratamento da hipertensão e outras DCV (diuréticos, betabloqueadores, vasodilatadores, entre outros) têm o potencial de agravar as respostas fisiológicas descritas. (4)

Existem já diversos estudos sobre o efeito da sazonalidade nas doenças cardiovasculares em outros países. Estes estudos têm informado certas medidas preventivas que alguns países, como por exemplo o Reino Unido (21), têm aplicado de modo a minimizar a sazonalidade das DCV. No entanto, esta temática ainda está pouco estudada na população portuguesa e logo, ainda existe ainda pouca informação para estabelecer políticas mais enquadradas a Portugal. Com esta dissertação pretendemos saber se existe sazonalidade na mortalidade e morbidade por DCV em Portugal. Procuramos também ajudar a identificar lacunas na pesquisa sobre este assunto, de modo a direcionar futuros estudos que possam apoiar as autoridades de saúde pública portuguesas a implementar estratégias mais focadas para mitigar este efeito.

## 2. Metodologia

A questão de investigação foi formulada usando a ferramenta PICO.(22) Assim este estudo versará sobre a população portuguesa e comparará o efeito da sazonalidade (aqui incluindo Verão vs. Inverno; temperaturas frias vs. temperaturas quentes) na mortalidade ou morbidade por doenças cardiovasculares.

Foi avaliada a pertinência de efetuar esta RS na base de dados *Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO), tendo sido obtidos zero resultados.

Foi efectuada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados PubMed, Cochrane Library, EBSCOhost; B-ON e SCOPUS com a seguinte equação de pesquisa: (season\* OR temperature OR weather) AND cardiovascular AND Portug\* AND (mortality or morbidity). Foram apenas incluídos artigos científicos completos em língua inglesa ou portuguesa, sem limite temporal. A última pesquisa foi realizada no dia 27 de fevereiro de 2022.

A seguir foi efetuada uma análise dos artigos obtidos utilizando o método PRISMA.(23) Inicialmente foram excluídos os artigos duplicados, identificados após a utilização do software de gestão de referências Mendeley e de seguida, após uma breve análise do título e resumo, aqueles que não se enquadravam no tema. Foi efetuada a leitura integral dos artigos restantes, sendo excluídos os que não se encaixavam na questão de investigação.

Finalmente foram extraídos os dados pertinentes de cada estudo (autor, ano de publicação, título, objetivo, (População /dados) /parâmetros estudados, *outcomes*), e contruída a tabela 1.

### 3. Resultados

A seleção dos artigos relevantes para a RS foi efetuada de acordo com as *guidelines* PRISMA.(23) A pesquisa nas bases de dados selecionadas devolveu 92 resultados, tendo sido excluídos 53 artigos duplicados identificados através do Mendeley. Após leitura do título e resumo dos restantes 39 artigos, foram excluídos mais 18, por não se enquadrarem no tema. Após a leitura integral dos 21 artigos remanescentes, foram eliminados mais 14 artigos, tendo sido selecionados 7 artigos finais. Este processo está representado no seguinte diagrama de fluxo.

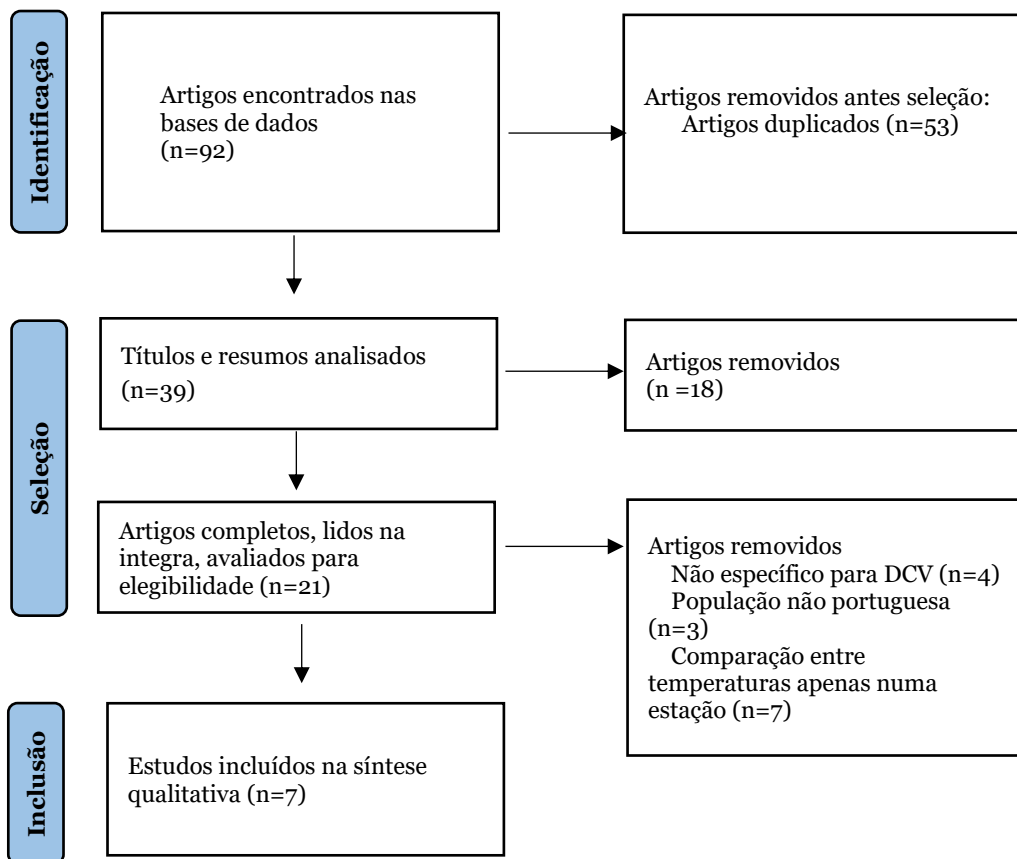


Figura 1 – Diagrama PRISMA do processo de seleção dos estudos.

Com base nos dados extraídos de cada estudo (autor, ano de publicação, título, objetivo, (população /dados) /parâmetros estudados, *outcomes*) foi contruída a tabela 1.

Os diversos estudos usaram diferentes métodos para examinar os dados recolhidos. Por exemplo, Magalhães et al. (24) e Camacho et al.(25) usaram a distribuição de Poisson para modelar o número diário de eventos em função de cada parâmetro climático medido e o modelo binomial para contrastar os efeitos entre os subgrupos. Já Almendra et al. (21,26,27) e Vasconcelos et al. (28) usaram o método proposto por Johnson & Griffiths (29) para quantificar a carga de mortalidade/morbilidade no inverno. Inicialmente calcularam a quantidade de óbitos/admissões hospitalares no inverno (dezembro a março) que ocorre acima da média dos restantes meses através da mortalidade/morbilidade em excesso no inverno (MEI):

$$MEI = n^{\circ} \text{ óbitos/ admissões hospitalares nos meses de Inverno} - \left( \frac{n^{\circ} \text{ de óbitos/ admissões hospitalares nos restantes meses}}{2} \right)$$

A partir daqui avaliaram o impacto sazonal na mortalidade/ morbidade através do índice MEI, que indica se o número de óbitos/admissões hospitalares no inverno está acima do esperado em comparação com o resto do ano:

$$\text{Índice MEI} = \left( 2 \frac{n^{\circ} \text{ óbitos/ admissões hospitalares nos meses de Inverno}}{n^{\circ} \text{ de óbitos/ admissões hospitalares nos restantes meses}} - 1 \right) 100$$

Para melhor compreender o padrão geográfico da mortalidade/ morbidade por DCV calcularam ainda a taxa MEI, que adiciona o peso da população:

$$\text{Taxa MEI} = \left( \frac{MEI}{\text{População}} \right) 1000$$

Dos sete estudos em análise, apenas dois analisaram conjuntamente a mortalidade e morbidade por DCV (24,25). A maioria dos autores (21,26,27,30) focou-se na mortalidade enquanto Vasconcelos et al. (28) utilizou como variável o número de admissões hospitalares, avaliando deste modo a morbidade por DCV.

Apenas três autores se focaram numa DCV em específico: Magalhães et al. (24) debruçaram-se sobre o acidente vascular cerebral e seus subtipos (hemorragia intracerebral (HIC) e AVC isquémico (AI)), Vasconcelos et al. (28) sobre o EAM e Sousa et al. (30) sobre a endocardite infecciosa (EI). Os restantes quatro estudos tiveram em conta todas as DCV.

Em cinco dos estudos (21,26–28,30) os dados analisados referem-se a toda a população portuguesa. Já Magalhães et al. (24) analisaram apenas a população da cidade do Porto, enquanto Camacho et al. (25) focaram-se na população do Funchal, Madeira.

Relativamente ao período de tempo dos dados analisados estes variaram entre 2 anos (24) e 20 anos (27), no entanto a maioria dos autores analisou cerca de 5 (25,28) ou

10 anos de dados (21,26). A maioria destes dados referem-se às últimas duas décadas, no entanto há que salientar Almendra et al. (27) que incluíram na sua análise dados do início dos anos 90.

Tabela 1 – Tabela resumo dos estudos selecionados

Ref	Autor, Ano	Título	Objetivo	(População /dados) / parâmetros estudados (período)	Outcomes
(24)	Magalhães et al., 2011	Are Stroke Occurrence and Outcome Related to Weather Parameters? Results from a Population-Based Study in Northern Portugal	Associação entre parâmetros meteorológicos e a ocorrência e gravidade de diferentes tipos de AVC em diferentes períodos de risco (24h, 7 dias e 14 dias)	462 pacientes com um 1º evento AVC residentes no Porto T <sub>min</sub> , T <sub>max</sub> , VDT, humidade, pressão do ar e precipitação total (outubro de 1998 a setembro de 2000)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sem sazonalidade no número total de AVC, hemorragia intracerebral (HIC) ou AVC isquémico (AI)</li> <li>A letalidade por HIC foi maior no verão (62,5%)</li> <li>Aumento de incidência: <ul style="list-style-type: none"> <li>11,8% HIC por cada descida de 1º C na VDT nas 24h anteriores</li> <li>3,9% AI e 5,0% AI cardioembólico por cada descida de 1º C na T<sub>min</sub> nas 24h anteriores</li> </ul> </li> <li>15,5% aumento risco relativo de um AVC fatal por cada queda de 1º C na T<sub>max</sub> nas 24h anteriores.</li> </ul>
(26)	Almendra et al., 2017	Evidence of social deprivation on the spatial patterns of excess winter mortality	Identificar as taxas MEI devido a DCV nos municípios de Portugal e analisar a sua associação com 2 índices de carência socioeconómica (sociomaterial e habitacional)	Óbitos mensais em Portugal devido a DCV (2002 -2011) Informação dos Censos 2011 relativa a condições socioeconómicas	<ul style="list-style-type: none"> <li>No período estudado, 35% de toda a mortalidade em Portugal é devida a DCV</li> <li>Houve 27% mais mortes nos meses de inverno (35.412), do que nos meses não inverno (25.809)</li> <li>164 (60%) municípios tem taxas MEI superior à média, tendo o litoral as taxas mais baixas e o interior as mais altas.</li> <li>Condições sociomateriais são melhores nos municípios litorais central e sul e piores nas regiões Noroeste e Sudeste.</li> <li>Condições de habitação tendem a ser piores nos municípios do Sul do que nos do Norte.</li> <li>Associação positiva significativa entre a taxa MEI e os 2 índices de privação.</li> </ul>
(27)	Almendra et al., 2015	Seasonal mortality patterns due to diseases of the circulatory system in Portugal	Caracterizar a mortalidade por DCV e identificar o padrão geográfico de MEI em Portugal	Óbitos mensais por DCV em Portugal Taxas padronizadas de óbitos (TPO) por DCV, obtidas do banco de dados europeu de saúde para todos ( <a href="http://data.euro.who.int/hfad/">http://data.euro.who.int/hfad/</a> ) (1990 - 2009)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Declínio da TPO no período analisado</li> <li>Nº óbitos por DCV aumentou 38% durante os meses de inverno com pico em Janeiro (11,5%) e nadir em setembro (6,5%)</li> <li>A taxa MEI teve decréscimo anual de 3,43%, sendo maior nas região interior e sul e menor no litoral.</li> <li>Índice EMI não decresceu significativamente ao longo do período estudado, sendo o maior valor (61,3%) registado em 1999. Variou de 21% a 48% entre regiões, sendo menor nas regiões centrais.</li> </ul>

(21)	Almendra et al. 2016	Seasonal mortality patterns and regional contrasts in Portugal	Identificar os padrões geográficos de mortalidade sazonal em Portugal e avaliar a relação entre a mortalidade sazonal e global	Óbitos mensais estratificados por causa de morte (2000-2009)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A razão óbitos inverno/verão aumentou em todas as causas de morte (exceto causas externas), sendo maior para causas respiratórias (1,76) e cardiovasculares (1.46).</li> <li>• O maior MEI foi devido a causas respiratórias (18,116) e cardiovasculares (39,972) (70% do total MEI)</li> <li>• O índice MEI foi maior nas doenças respiratórias (64%) e circulatórias (37%).</li> <li>• A mortalidade por doenças dos sistemas circulatório, respiratório e todas as causas é maior no interior do país</li> <li>• A taxa MEI por DCV variou entre 248 e 742 óbitos/milhão habitantes, sendo mais alta nas regiões interior e sul e menor nas zonas costeiras</li> <li>• O índice MEI por DCV variou entre 21% e 48%, sendo mais baixo nas regiões do centro do país</li> </ul>
(28)	Vasconcelos et al., 2011	The health impacts of poor housing conditions and thermal discomfort	Avaliar a sazonalidade da morbidade por EAM e relacioná-la com as condições habitacionais dos pacientes	Admissões hospitalares diárias por EAM (2003-2007) Respostas do questionário sobre as condições habitacionais de 115 pacientes admitidos nos hospitais de Vila Real, Leiria, Lisboa ou Faro com EAM (11/2009 a 03/2010)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Houve uma média de 4597 MEI por ano</li> <li>• A taxa MEI foi maior na região do Alentejo e menor em Braga, Vila Real, Leiria e Santarém</li> <li>• 76% dos respondentes encontravam-se num espaço interior quando sentiram os 1º sintomas. Apenas metade destes reponderam ter algum aparelho de aquecimento e, destes, 26% indicaram que este era um aquecedor elétrico</li> <li>• Apenas 54% dos que possuem um aparelho de aquecimento em casa o usaram no último Inverno.</li> <li>• 54% dos inquiridos identificaram a sua casa como um local confortável, 42% como fria e apenas 4% como quente</li> <li>• Quase um terço das pessoas responderam possuir mau isolamento térmico e quase 11% revelaram que suas casas não possuem exposição solar durante o inverno.</li> <li>• 26% dos inquiridos que não utilizaram qualquer tipo de aquecimento durante o inverno lembram-se de ter sentido frio alguns dias antes de terem sofrido o EAM</li> </ul>

(31)	Sousa et al., 2021	Infective Endocarditis as the Cause of Death: A Population-based Study in Portugal, from 2002 to 2018	Estudar os dados demográficos e tendências temporais da mortalidade causada por EI	Óbitos devido a todas as causas e a EI em Portugal estratificado por género, idade e local de morte (casa ou instituição de saúde) (2002-2018)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3634 óbitos atribuídos a EI no período estudado</li> <li>• N° óbitos aumentou com o incremento da idade, com 89% das mortes ocorrendo no grupo 60+</li> <li>• Os óbitos ocorrem predominantemente no sexo feminino (55,3%)</li> <li>• A TPO teve um aumento médio de cerca de 9% entre 2002 (1.0 /100000) e 2018 (3.8/ 100000)</li> <li>• A proporção de óbitos por EI para o número total de mortes por DCV aumentou de 0,3(2002) para 1,2 (2018).</li> <li>• Homens tiveram uma menor mortalidade por EI (1,9) do que mulheres (2,2), mas esta diferença só é significativa na última década</li> <li>• 71,9% morreram em instituição de saúde e 22,9% morreram em casa</li> <li>• O número de óbitos por EI aumentou em dezembro, janeiro, fevereiro e março, sendo a incidência cerca de 20% menos nos restantes meses</li> <li>• Aumento anual médio de cerca de 9% na mortalidade por EI</li> </ul>
(25)	Camacho et al., 2020	Influence of Outdoor Air Pollution on Cardiovascular Diseases in Madeira (Portugal)	Avaliar a influência da exposição de curta duração à poluição atmosférica na morbilidade e mortalidade por DCV	Admissões diárias devido a DCV e marcadores cardíacos num hospital público na cidade do Funchal, estratificados por género e idade Valores horários de poluentes atmosféricos (PM <sub>2.5</sub> , PM <sub>10</sub> , SO <sub>2</sub> , O <sub>3</sub> , NO, NO <sub>2</sub> e NO <sub>x</sub> ) e parâmetros meteorológicos diários (Tmédia, humidade relativa e precipitação) (2005-2011)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• NO<sub>x</sub> e O<sub>3</sub> apresentam as maiores concentrações médias anuais.</li> <li>• Níveis de partículas inaláveis maiores durante o verão</li> <li>• 74% das admissões no SU por causas cardiovasculares</li> <li>• Admissões hospitalares positivamente correlacionadas com PM<sub>2.5</sub> e SO<sub>2</sub>.</li> <li>• Associação significativa entre PM<sub>2.5</sub> e CK-MB e BNP; SO<sub>2</sub> apenas positivamente associado com CK-MB</li> <li>• Risco relativo de admissões hospitalares por DCV aumentou com a exposição a PM<sub>2.5</sub> e NO<sub>x</sub>.</li> <li>• Risco de mortalidade associado principalmente a O<sub>3</sub> e à temperatura média do ar.</li> <li>• Maior frequência de hospitalizações ocorreu no inverno, com pico em 2009</li> </ul>

Magalhães et al. (24) não viram uma variação sazonal na incidência de HIC ou AI, apesar de um aumento geral do verão para a primavera. Verificaram apenas sazonalidade na mortalidade por HIC, maior no verão. Referem que esta falta de variação também foi verificada em outros estudos de base populacional realizados noutros países e que, em estudos baseados apenas em admissões hospitalares, foi encontrado um padrão de sazonalidade. Atribuem isto ao facto de os estudos baseados na comunidade incluírem eventos, alguns deles relatados por clínicos gerais, que de outra forma seriam excluídos. A incidência de HIC foi associada com o nível de precipitação e com a VDT, e a incidência de AI com a temperatura ( $T_{\min}$ ,  $T_{\max}$ ) e a humidade relativa.

Almendra et al. (26) estudaram os padrões de MEI nos diferentes municípios portugueses e a sua relação com dois índices de carência socioeconómica. Verificaram que existe uma assimetria considerável na geografia da MEI, tendo o sul, onde o clima é mais ameno, um valor MEI mais elevado, o que não seria de esperar se a temperatura fosse o único fator responsável pelo excesso de mortalidade no inverno. Também referem que níveis mais elevados de privação sociomaterial e habitacional estão significativamente associados com maior excesso de mortalidade no inverno, o que já tinha sido referido por outros estudos. Concluem dizendo que as variações espaciais de MEI se relacionam com a privação socioeconómica, podendo a vulnerabilidade ao frio sazonal ser combatida através da melhoria das condições sociomateriais e habitacionais.

Almendra et al. (27) propuseram caracterizar a mortalidade por DCV e identificar o padrão geográfico de MEI em Portugal. Notaram um declínio significativo da TPO e da taxa MEI no período estudado, o que atribuíram a melhorias nos cuidados de saúde e nas condições de vida, mas alertam que ainda há uma diferença significativa entre Portugal e os restantes países europeus. Tal como em outros países a mortalidade por DCV em Portugal é maior no período de Inverno, com um aumento médio de 38% relativamente aos restantes meses. Os autores associam isso não só à exposição ao frio, mas também a fatores biológicos, socioeconómicos e comportamentais. Referem ainda que a geografia da taxa MEI é consistente com o padrão geral de mortalidade e, portanto, fortemente influenciada por determinantes biológicos e de estilo de vida, como idade, obesidade, sexo, tabagismo, consumo de álcool, hábitos sedentários, estresse, dieta, entre outros. No entanto não conseguem explicar os padrões geográficos dos índices MEI visto não se alinhar com a idade, privação socioeconómica ou a mortalidade geral por DCV. Terminam afirmando que o padrão sazonal na mortalidade por DCV é bastante evidente e que ainda não é devidamente abordado pelas autoridades de saúde portuguesas.

Almendra et al. (21) estudaram os padrões geográficos de mortalidade sazonal em Portugal, relacionado esta com a mortalidade global. Demonstraram que a mortalidade no inverno é maior para todas as causas de morte, mas especialmente para as causas respiratórias e circulatórias, representado estas 70% da MEI. O índice MEI também foi maior para estas duas causas de morte, revelando, portanto, maior sazonalidade. Verificaram que as regiões no interior do país tendem a ter taxas MEI e índices MEI maiores do que o litoral, o que se traduz em maior mortalidade e sazonalidade no inverno. Demonstraram ainda que os padrões geográficos da taxa MEI e a taxa de mortalidade total têm uma forte associação positiva, o que sugere que o frio é um fator desencadeante de várias doenças, principalmente nos grupos populacionais mais vulneráveis. Combinaram ainda o índice MEI e a mortalidade geral de modo a identificar as regiões onde a vulnerabilidade ao clima frio pode ter um impacto maior na mortalidade. Verificaram que a maior parte das regiões com alta mortalidade e sazonalidade eram interiores, vivendo 34% da população em regiões com alta mortalidade e sazonalidade devido a DCV e apenas 20% da população vive em regiões com baixa mortalidade e vulnerabilidade sazonal.

Vasconcelos et al. (28) avaliaram a sazonalidade da morbidade por EAM e relacionaram-na com as condições habitacionais dos pacientes. Verificaram que efetivamente existe um pico de admissões hospitalares por EAM no Inverno, com uma média de 4597 MEI por ano, e que existe uma assimetria na geografia da morbidade por esta doença, sendo o Alentejo a região mais afetada. Relativamente ao questionário sobre as condições habitacionais verificaram que a maior parte dos inquiridos não tinha qualquer aparelho de aquecimento em casa e que mesmo quando o tinham, a maioria não o usava. Também é relevante apontar que mais de um quarto dos respondentes que não utilizaram qualquer tipo de aquecimento durante o inverno lembram-se de ter sentido frio alguns dias antes do evento que levou à sua hospitalização. Os autores refletem que isto pode revelar uma atitude passiva na busca de um ambiente térmico adequado dentro de casa, por descuido ou por ignorância da necessidade de manter conforto térmico, mas que em último caso pode indiciar privação económica.

Sousa et al. (30) estudaram os dados demográficos e tendências temporais da mortalidade por EI em Portugal entre 2002 e 2018. Demonstraram que a TPO por EI está a aumentar em Portugal, ainda que a mortalidade geral por DCV tenha decrescido no período estudado e que quase 90% dos óbitos por EI ocorreu em pessoas com 60 anos ou mais. Explicam isto pelo maior uso de dispositivos intracardíacos, implante de próteses valvulares cardíacas e procedimentos médicos invasivos numa população envelhecida, logo com mais comorbidades. Os autores também referem que, contrariamente aos restantes países, em Portugal as mulheres tem uma maior mortalidade por EI, talvez explicado pela

sua maior expectativa de vida e maior número na população portuguesa. Observaram também uma redução de 20% na mortalidade durante os meses mais quentes, o que explicam não só pela exposição ao frio, mas também devido a condições socioeconómicas.

Camacho et al. (25) estimaram os efeitos a curto prazo da poluição atmosférica na morbidade e mortalidade por DCV no Funchal. Entre outros resultados, verificaram que a maioria das admissões no SU foram devido a causas cardiovasculares, sendo a maioria adultos e mulheres e tendo, estas últimas, níveis de marcadores cardíacos menores. Tanto  $PM_{2,5}$  como  $SO_2$  mostraram associações estatisticamente significativas com o número de admissões por DCV. No entanto, apesar de os níveis de  $PM_{2,5}$  serem maiores durante o Verão, a maior frequência de internamento por DCV foi observada no inverno, principalmente em pacientes idosos. Esclarecem que isto se pode explicar por as temperaturas mais elevadas acelerarem as reações químicas no ar, enquanto temperaturas mais baixas levam a que as partículas inaláveis se dissipem mais lentamente. Demonstraram ainda que o risco relativo de internamento por DCV e morte aumentou após a exposição a  $PM_{2,5}$  e  $NO_x$ , o que explicaram pela inflamação sistémica, disfunção endotelial, aumento da ativação das células endoteliais e coagulação sanguínea provocadas por  $PM_{2,5}$ , o que pode aumentar a pressão arterial e exacerbar isquemia miocárdica.

## 4. Discussão

Todos os estudos incluídos nesta revisão sistemática demonstram existir uma variação sazonal na mortalidade ou morbidade por DCV em Portugal. Em específico constatam que existe um pico de mortalidade ou morbidade no Inverno. Por exemplo, Almendra et al., nos seus vários artigos descrevem uma média de excesso de mortalidade no Inverno de 38% entre 1990 e 2009 (27), 27% entre 2002 e 2011 (26) e 37% entre 2000-2009 (21). Já Vasconcelos et al. (28) demonstraram haver um excesso médio de admissões hospitalares por EAM de 4.597 por ano, entre 2003 e 2007. Sousa et al. (31) admitem que entre 2002 e 2018, a incidência de EAM era cerca de 20% menos no período não inverno. A única exceção é Magalhães et al.(24), que não viram uma variação sazonal na incidência de AVC e apenas verificaram sazonalidade na mortalidade por um subtipo de AVC, sendo esta maior no verão.

Este resultado já era de esperar visto que vários estudos já tinham demonstrado este padrão sazonal em outros países europeus. Fowley et al. (32) analisaram o MEI e os índices MEI de mortalidade em trinta e um países europeus entre 2002 a 2011 e verificaram que a mortalidade no Inverno era superior à do período não inverno em todos os países. Notaram ainda que o índice MEI ia aumentando do norte para o sul da Europa, com o aumento da temperatura média no inverno. Portugal e Espanha foram dos países com o índice MEI mais elevado, revelando uma acentuada sazonalidade na mortalidade. Também McKee (33) analisou a mortalidade em excesso em dezoito países europeus e mais uma vez verificou que esta era mais baixa no norte da Europa, sendo Portugal um dos países com maior pico de mortalidade no Inverno. Healy et al.(34) estudou o excesso de mortalidade por todas as causas em catorze países europeus e identificou Portugal como o país com a maior taxa de excesso de mortalidade no inverno, apesar de ter a temperatura média no inverno mais elevada. Analitis et al.(35) compararam os efeitos de curto prazo do frio sobre a mortalidade em quinze cidades europeias de 1990 a 2000 e verificaram que uma diminuição de 1°C na temperatura estava associada a um aumento de 1,35% no número diário de óbitos. Mais uma vez, este efeito foi mais sentido nas cidades do sul da Europa. Marti-Soler et al. (36) avaliaram a sazonalidade da mortalidade por várias doenças, entre elas, por DCV em dezanove países de diferentes latitudes e verificaram que o número de mortes foi maior do que o esperado no inverno em ambos os hemisférios. Interessantemente, não encontram a maior variabilidade em países mais afastados do equador, como por exemplo Finlândia e Canadá, mas sim, em países mais perto do equador, e logo com Invernos mais amenos, como Portugal e Japão. Barnett et al. (37) chegaram à mesma conclusão na sua análise da

taxa de eventos coronários durante episódios de frio em vinte e um países: estas eram mais proeminentes em climas relativamente mais quentes.

Todas estes estudos demonstraram que o pico de mortalidade/ morbidade no Inverno é maior em países no sul da europa, ou seja, com temperaturas mais amenas, o que não seria de esperar caso a temperatura fosse o fator decisivo. De facto temperatura e conforto térmico são dois parâmetros muito diferentes, sendo que para este último contribuem não só a temperatura exterior mas também vários determinantes da saúde, quer biológicos (idade, sexo), sociais e económicos (pobreza, emprego, posição socioeconómica, exclusão social); ambientais (habitat, qualidade do ar, qualidade da água, ambiente social); estilos de vida (alimentação, atividade física, tabagismo, álcool, comportamento sexual); acesso aos serviços (educação, saúde, serviços sociais, transportes, lazer)(38). Há ainda que ter em conta vários fatores culturais, como as crenças em saúde e os comportamentos que as pessoas adotam para se protegerem do frio.

Apenas Magalhães et al. (24) se focaram unicamente nos efeitos da temperatura exterior na frequência e gravidade de AVC e, curiosamente, foram os únicos a não encontrar uma variação sazonal estatisticamente significativa. Os restantes estudos incluídos nesta revisão sistemática analisaram a contribuição de alguns dos determinantes referidos para o pico de mortalidade por DCV visto em Portugal no Inverno.

Almendra et al. (21,27) estudaram os padrões geográficos do excesso de mortalidade no Inverno e verificaram que estes são maiores no Interior do país e menores no litoral, o que vai de encontro ao último relatório efetuado pelo Instituto Nacional de Estatística (INE) (39). Para aprofundar esta questão, estudaram a associação entre a taxa MEI e dois índices de privação socioeconómica e verificaram haver mais mortalidade sazonal nas regiões com maior carência sociomaterial e habitacional, ou seja, no interior do país. De acordo com o INE (40) a maioria das pessoas em risco de pobreza viviam, em 2017, nas regiões Norte e Centro. Vasconcelos et al.(28) também analisaram as condições habitacionais de pacientes que sofreram eventos cardíacos agudos em Vila Real, Leiria, Lisboa e Faro. Apesar de não representar o país, os seus resultados indicam que apenas metade indicou ter algum tipo de aquecimento e, destes, apenas metade revelou usar o equipamento no último inverno. De facto, 22% da população portuguesa reside em casas com mau isolamento (média europeia de 15%), 89% das habitações não têm aquecimento central e 12% não têm qualquer tipo de sistema de aquecimento.(26)

Como já foi referido, um dos fatores que influenciam a suscetibilidade à sazonalidade da mortalidade/ morbidade cardiovascular é o isolamento e aquecimento das habitações, as quais modulam o nível de exposição das pessoas a fatores de risco ambientais.

Por exemplo, as populações finlandesas, apesar de passarem por Invernos mais rigorosos, apresentaram temperaturas médias mais altas na sala de estar e tomaram mais medidas de precaução para combater o frio do que a população de Atenas, uma cidade com um clima mediterrânico.(11) Também Clinch & Healy (41) verificaram que as casas norueguesas apresentavam-se mais preparadas para as temperaturas frias, com níveis de isolamento térmico e temperatura interior maiores do que as casas irlandesas e isso manifestava-se no nível de mortalidade diária no inverno, vastamente superior na Irlanda. A maior parte das habitações portuguesas apresenta uma má qualidade de construção, principalmente a nível de isolamento energético, levando a que seja necessário mais esforço financeiro para manter o conforto térmico, esforço esse que a maioria da população mais desfavorecida não consegue fazer. (28)

Também os níveis de poluição atmosférica influenciam a suscetibilidade à sazonalidade das DCV. Camacho et al. (25) observaram maiores números de hospitalizações após exposição a vários poluentes do ar. No entanto, o pico de hospitalizações, que decorreu no inverno, não coincidiu com as concentrações mais elevadas de partículas inaláveis PM<sub>2,5</sub>, que aconteceu durante o verão. Explicam este facto pela degradação química que as estas sofrem quando sujeitas a temperaturas mais elevadas, tornando-as menos perigosas a nível cardiovascular. Outros estudos também não conseguiram encontrar sazonalidade marcada nas concentrações de poluentes. Por exemplo, Russo et al. (42) demonstraram que a concentração de NO<sub>2</sub> é maior durante o inverno, enquanto O<sub>3</sub> apresenta maiores valores em abril, maio e junho. Já PM<sub>10</sub> não apresenta um ciclo anual claro. Também Garrett & Casimiro (43) verificaram que os níveis ambientais de O<sub>3</sub> são mais altos no Verão. Já os níveis de PM<sub>2,5</sub> foram mais altos durante o inverno. Tal como Camacho et al. (25), também Garrett & Casimiro (43) encontram uma associação estatisticamente significativa entre a exposição a O<sub>3</sub> e a mortalidade cardiovascular.

## 5. Conclusão

Ainda não existem muito estudos sobre o efeito da sazonalidade nas doenças cardiovasculares na população portuguesa, no entanto, esta trabalho conseguiu demonstrar que efetivamente existe maior mortalidade/ morbidade cardiovascular durante os meses de Inverno. Também foi possível verificar que existe uma assimetria geográfica na sazonalidade cardiovascular, ocorrendo esta maioritariamente nas zonas interiores do país. No entanto, a suscetibilidade à sazonalidade das DCV depende de vários fatores, não só ambientais, como a temperatura e os níveis de poluição do ar, mas também comportamentais, como o nível de exercício físico efetuado e a dieta seguida, e fisiológicos, como os níveis sanguíneos de colesterol, triglicéridos, pressão arterial entre outros. Também a idade e o género influenciam a vulnerabilidade de indivíduos comprometidos a nível cardiovascular às variações sazonais. A maior parte dos fatores indicados não foram analisados em Portugal até agora.

No entanto, e até com base em estudos e intervenções já efetuadas em outros países, há algumas estratégias que poderão ser aplicadas para mitigar esta vulnerabilidade, tal como campanhas de saúde pública para alertar para os riscos e promover hábitos de vida saudável, apoio governamental para maior eficiência térmica das habitações e até intervenções ao nível dos cuidados de saúde primários, como a suplementação de vitamina D ou promoção da toma da vacina contra a gripe.

Este trabalho apresenta várias limitações. Por um lado, o número de estudos incluídos nesta RS é bastante diminuto, o que torna difícil generalizar as suas conclusões. Por outro lado, os objetivos, outcomes assim como as doenças e parâmetros analisados em cada estudo são bastante dispares, o que dificulta efetuar uma comparação válida entre artigos. De maneira a implementar políticas mais enquadradas a Portugal, é necessário que a mortalidade em excesso no Inverno seja rotineiramente incluído nas estatísticas feitas pelos órgãos oficiais, como, por exemplo, o Reino Unido já faz. Assim, é necessário standardizar a maneira de calcular a mortalidade/ morbidade em excesso no Inverno, usando por exemplo o método desenvolvido por Johnson & Griffiths (29). Tendo em conta que o EAM e o AVC constituem a etiologia da maior parte dos óbitos por DCV, não só em Portugal, como no mundo, seria interessante focar futuras investigações nestas doenças. Excetuando Sousa et al. (31), a maioria dos estudos incluídos nesta RS utilizou dados até cerca de 2011, seria relevante efetuar análises com dados mais recentes. Por último, tendo em conta a miríade de fatores (sexo, idade, dieta, condições socioeconómicas, entre outros)

que influenciam o fenómeno em estudo seria pertinente analisar a associação destes com a sazonalidade cardiovascular.

## Referências bibliográficas

1. Browne SE. Cardiovascular diseases. Practitioner [Internet]. 1984 [cited 2021 Nov 30];228(1398). Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
2. Barquera S, Pedroza-Tobías A, Medina C, Hernández-Barrera L, Bibbins-Domingo K, Lozano R, et al. Global Overview of the Epidemiology of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. Vol. 46, Archives of Medical Research. Elsevier Inc.; 2015. p. 328–38.
3. Instituto Nacional de Estatística. Estatísticas da Saúde - 2019 [Internet]. Instituto Nacional de Estatística. 2021. 73 p. Available from: <https://www.ine.pt/xurl/pub/257483090>
4. Stewart S, Keates AK, Redfern A, McMurray JJ V. Seasonal variations in cardiovascular disease. Nat Rev Cardiol [Internet]. 2017 Nov 18;14(11):654–64. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrcardio.2017.76>
5. Fares A. Winter cardiovascular diseases phenomenon. N Am J Med Sci. 2013;5(4):266–79.
6. Blatteis CM. Age-dependent changes in temperature regulation - a mini review. Gerontology [Internet]. 2012 Jun [cited 2022 Feb 7];58(4):289–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22085834/>
7. Castellani JW, Young AJ. Human physiological responses to cold exposure: Acute responses and acclimatization to prolonged exposure. Auton Neurosci. 2016 Apr 1;196:63–74.
8. Poluição por partículas inaláveis | Relatório do Estado do Ambiente [Internet]. [cited 2022 May 24]. Available from: <https://rea.apambiente.pt/content/poluição-por-partículas-inaláveis>
9. Zhao L, Liang HR, Chen FY, Chen Z, Guan WJ, Li JH. Association between air pollution and cardiovascular mortality in China: a systematic review and meta-analysis. Oncotarget [Internet]. 2017 [cited 2022 Feb 8];8(39):66438. Available

from: /pmc/articles/PMC5630425/

10. Samoli E, Atkinson RW, Analitis A, Fuller GW, Green DC, Mudway I, et al. Associations of short-term exposure to traffic-related air pollution with cardiovascular and respiratory hospital admissions in London, UK. [cited 2022 Feb 8]; Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/oemed-2015-103136>
11. Group TE. Cold exposure and winter mortality from ischaemic heart disease, cerebrovascular disease, respiratory disease, and all causes in warm and cold regions of Europe. *Lancet* [Internet]. 1997 May;349(9062):1341–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673696123382>
12. Tucker P, Gilliland J. The effect of season and weather on physical activity: A systematic review. *Public Health*. 2007 Dec 1;121(12):909–22.
13. Basnet S, Merikanto I, Lahti T, Männistö S, Laatikainen T, Vartiainen E, et al. Seasonal variations in mood and behavior associate with common chronic diseases and symptoms in a population-based study. 2016 [cited 2022 Feb 7]; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2016.02.023>
14. Shahar DR, Fromm P, Harari G, Yerushalmi N, Lubin F, Kristal-Boneh E. Changes in dietary intake account for seasonal changes in cardiovascular disease risk factors [Internet]. Available from: <http://www.stockton-press.co.uk/ejcn>
15. Marti-Soler H, Gubelmann C, Aeschbacher S, Alves L, Bobak M, Bongard V, et al. Seasonality of cardiovascular risk factors: An analysis including over 230 000 participants in 15 countries. *Heart* [Internet]. 2014 [cited 2022 Feb 27];100(19):1517–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24879630/>
16. Ockene IS, Chiriboga DE, Stanek EJ, Harmatz MG, Nicolosi R, Saperia G, et al. Seasonal Variation in Serum Cholesterol Levels: Treatment Implications and Possible Mechanisms. *Arch Intern Med* [Internet]. 2004 Apr 26 [cited 2022 Feb 3];164(8):863–70. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/216973>
17. José A, Jorge L, Reis Cordeiro J, Luiza M, Rosa G, Braga D, et al. Deficiência da Vitamina D e Doenças Cardiovasculares. *Int J Cardiovasc Sci* [Internet]. 2018 May 21 [cited 2022 Feb 2];31(4):422–32. Available from: <http://www.scielo.br/j/ijcs/a/8nGNrPGskVkNWGJSdTbHWzb/?lang=pt>

18. Assanelli D, Ferrari R, Iacoviello L, Di Castelnuovo A, Galeazzi GL, Boldini A, et al. Plasma fibrinogen variability in healthy citizens. *Thromb Res.* 2002;108(5–6):287–9.
19. Warren-Gash C, Smeeth L, Hayward AC. Influenza as a trigger for acute myocardial infarction or death from cardiovascular disease: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2009 Oct 1;9(10):601–10.
20. Libby P, Egan D, Skarlatos S. Roles of Infectious Agents in Atherosclerosis and Restenosis. *Circulation* [Internet]. 1997 Dec 2 [cited 2022 Feb 3];96(11):4095–103. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/01.CIR.96.11.4095>
21. Almendra R, Santana P, Freire E, Vasconcelos J. Seasonal mortality patterns and regional contrasts in Portugal. *Bull Geogr Socio-economic Ser* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2022 Feb 27];32(32):7–18. Available from: <http://www.bulletinofgeography.umk.pl/http://wydawnictwoumk.pl/czasopisma/index.php/BGSS/indexhttp://www.degruyter.com/view/j/bog>
22. Murdoch University. Using PICO or PICO - Systematic Reviews - Research Guide - Help and Support at Murdoch University [Internet]. Murdoch University. 2022 [cited 2022 Jun 7]. Available from: <https://libguides.murdoch.edu.au/systematic/PICO>
23. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* [Internet]. 2021 Mar 29 [cited 2022 Jun 8];372. Available from: <https://www.bmj.com/content/372/bmj.n71>
24. Magalhães R, Silva MC, Correia M, Bailey T. Are Stroke Occurrence and Outcome Related to Weather Parameters Results from a Population-Based Study in Northern Portugal. *Cerebrovasc Dis.* 2011 Dec 1;32(6):542–51.
25. Camacho I, Camacho J, Camacho R, Góis A, Nóbrega V. Influence of Outdoor Air Pollution on Cardiovascular Diseases in Madeira (Portugal). *Water Air Soil Pollut* [Internet]. 2020 Mar 18 [cited 2022 Feb 27];231(3):94. Available from: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=edb&AN=142553328&site=eds-live>
26. Almendra R, Santana P, Vasconcelos J. Evidence of social deprivation on the spatial

- patterns of excess winter mortality. *Int J Public Health* [Internet]. 2017 Nov 30 [cited 2022 Feb 27];62(8):849–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28361292/>
27. Almendra R, Santana P, Vasconcelos J, Freire E. SEASONAL MORTALITY PATTERNS DUE TO DISEASES OF THE CIRCULATORY SYSTEM IN PORTUGAL. *Geogr Environ Sustain* [Internet]. 2015 Jan 1;8(1):71–8. Available from: <http://ges.rgo.ru/jour/article/view/75>
  28. Vasconcelos J, Freire E, Morais J, MacHado JRR, Santana P. The health impacts of poor housing conditions and thermal discomfort [Internet]. *Procedia Environmental Sciences Elsevier B.V.*; Sep 1, 2011 p. 158–64. Available from: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=edo&AN=59801860&site=eds-live>
  29. Johnson H, Griffiths C. Estimating excess winter mortality in England and Wales. *Heal Stat Q.* 2003;20(November):19–24.
  30. De Sousa C, Ribeiro RMRM, Pinto FJFJ. Infective Endocarditis as the Cause of Death: A Population based Study in Portugal, from 2002 to 2018. *Acta Med Port.* 2021 Dec 2;34(12):833.
  31. de Sousa C, Ribeiro RM, Pinto FJ. Infective endocarditis as the cause of death: A population-based study in Portugal, from 2002 to 2018. *Acta Med Port.* 2021;34(13):1–10.
  32. Fowler T, Southgate RJ, Waite T, Harrell R, Kovats S, Bone A, et al. Excess Winter Deaths in Europe: a multi-country descriptive analysis. *Eur J Public Health* [Internet]. 2015 Apr 1 [cited 2022 Mar 1];25(2):339–45. Available from: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=edb&AN=102088924&site=eds-live>
  33. McKee CM. Deaths in winter: Can Britain learn from Europe? *Eur J Epidemiol.* 1989;5(2):178–82.
  34. Healy JD. Excess winter mortality in Europe: A cross country analysis identifying key risk factors. *J Epidemiol Community Health.* 2003;57(10):784–9.
  35. Analitis A, Katsouyanni K, Biggeri A, Baccini M, Forsberg B, Bisanti L, et al. Original Contribution Effects of Cold Weather on Mortality: Results From 15

- European Cities Within the PHEWE Project. 2008 [cited 2022 Feb 15];168(12). Available from: <https://academic.oup.com/aje/article/168/12/1397/155356>
36. Marti-Soler H, Gonseth S, Dric Gubelmann C, Stringhini S, Bovet P, Chen P-CC, et al. Seasonal variation of overall and cardiovascular mortality: A study in 19 countries from different geographic locations. *PLoS One*. 2014;9(11):1–13.
  37. Barnett AG, Dobson AJ, McElduff P, Salomaa V, Kuulasmaa K, Sans S. Cold periods and coronary events: An analysis of populations worldwide. *J Epidemiol Community Health* [Internet]. 2005 [cited 2022 Feb 4];59(7):551–7. Available from: <http://jech.bmj.com/>
  38. George F. Sobre Determinantes da Saúde. Dgs [Internet]. 2014;1–3. Available from: [www.dgs.pt](http://www.dgs.pt)
  39. Instituto Nacional de Estatística (INE). As pessoas 2020. 2022.
  40. Instituto Nacional de Estatística (INE). Rendimento e Condições de Vida - 2018. Destaque - Informação à comunicação social. 2019;1–11.
  41. Clinch JP, Healy JD. Housing standards and excess winter mortality. *J Epidemiol Community Health* [Internet]. 2000 Sep 1 [cited 2022 May 18];54(9):719–20. Available from: <https://jech.bmj.com/content/54/9/719>
  42. Russo A, Trigo RM, Martins H, Mendes MT. NO<sub>2</sub>, PM<sub>10</sub> and O<sub>3</sub> urban concentrations and its association with circulation weather types in Portugal. *Atmos Environ*. 2014 Jun 1;89:768–85.
  43. Garrett P, Casimiro E. Short-term effect of fine particulate matter (PM<sub>2.5</sub>) and ozone on daily mortality in Lisbon, Portugal. *Environ Sci Pollut Res* [Internet]. 2011 Nov 19 [cited 2022 Feb 10];18(9):1585–92. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11356-011-0519-z>