



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

SOFIA MANUELA PORTUGAL PERDIGÃO

***Poluição ambiental como factor de risco para o aumento de asma
brônquica?***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE FISIOPATOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSORA DOUTORA ANA TODO BOM

PROFESSORA DOUTORA ANABELA MOTA PINTO

MARÇO 2017

Índice

Resumo.....	1
Abstract	2
Lista de Abreviaturas	4
I. Introdução	6
II. Materiais e Métodos.....	8
III. Resultados	9
1. Fisiopatologia da Asma.....	9
2. Poluição Ambiental e fisiopatologia da asma	13
3. Principais compostos da poluição ambiental e indução de asma	20
3.1. Dióxido de Azoto (NO ₂)	20
3.2. Ozono (O ₃)	21
3.3. Material particulado (PMs)	23
3.4. Partículas Diesel (DEPs).....	25
3.5. Compostos orgânicos voláteis (COVs).....	27
4. Estudos globais de associação entre poluição ambiental e asma	31
5. Poluição ambiental e incidência de asma.....	35
IV. Conclusão	39
Bibliografia.....	40

Resumo

A degradação da qualidade do ar ambiente, associada com a poluição ambiental constitui um problema inerente ao crescimento e desenvolvimentos das sociedades modernas. Numa época em que se atinge níveis históricos de emissões de poluentes em grandes áreas metropolitanas e centros industriais, levanta-se a problemática relativa aos efeitos dessa exposição na saúde das populações. Paralelamente, podemos constatar o aumento da prevalência e incidência de patologias crónicas a nível mundial, nomeadamente as alérgicas, como é o caso da patologia asmática. A evidência científica sugere uma possível associação entre exposição à poluição ambiental e o aparecimento ou agravamento de casos asmáticos na idade adulta, particularmente a poluição relacionada com a queima de combustíveis fósseis ligada ao tráfego automóvel. No entanto, a evidência científica existente revela ser pouco conclusiva e, por vezes, algo contraditória.

A elaboração deste artigo de revisão tem como objectivo recolher e analisar a evidência científica existente na actualidade, no sentido de averiguar se verdadeiramente existe uma associação entre exposição a níveis aumentados de poluição ambiental e aumento dos casos de asma, ou aparecimento de casos mais graves na população adulta. A confirmação desta associação teria grande importância pelo possível rebate que poderia supor, em termos de políticas preventivas e ambientais reguladoras em vigor. Deste modo, foi realizada uma pesquisa definindo como critérios de inclusão: estudos realizados nos últimos cinco anos; população com mais de 19 anos; artigos em inglês, português, espanhol e Francês. Tendo sido seleccionados assim, artigos cuja temática fosse relevante para o objectivo em estudo.

Verificamos a existência de um grande número de estudos, a grande maioria denotando uma associação positiva entre exposição a poluição ambiental e casos asmáticos na idade adulta, no entanto poucos atingiam significância estatística. Os maiores problemas

relacionam-se com a heterogeneidade entre estudos, o que torna difícil a comparação entre eles, e com a dificuldade em objectivar níveis de exposição a poluição ambiental. Recentemente surgiram alguns estudos de carácter promissor relativamente aos efeitos da exposição a poluição na incidência de asma, como o estudo ESCAPE, um estudo coorte de grande escala, que abrangeu mais de 23 000 adultos num período de *follow-up* de 10 anos. Este estudo identificou dados fortemente sugestivos de uma associação positiva entre exposição a TRAP e aumento da incidência de casos asmáticos na população adulta. Outros estudos realizados também recentemente obtiveram dados idênticos, desenhando conclusões semelhantes. Relativamente à associação entre poluição ambiental e agudizações de patologia asmática há muito sugerida, sabe-se que esta relação se encontra melhor estabelecida, sustentada por forte evidência científica. Situação idêntica verifica-se para a associação entre poluição ambiental e prevalência de asma aumentada, estudos revelaram também uma forte ligação. No referente à hipótese levantada de a exposição à poluição ambiental se associar com o aumento da incidência de asma na população adulta, podemos afirmar que a evidência científica global é concordante com esta hipótese, no entanto, uma conclusão definitiva não pode ser afirmada.

Palavras-Chave: Asma; Poluição ambiental; poluição externa; factor de risco.

Abstract

The impairment of air quality due to air pollution is an inherent problem associated with the development of modern societies. In a time when historical levels of pollutants emissions are being achieved in large metropolitan areas and industrial centers, the question of health effects on populations, from exposure to environmental pollution, is raised. In parallel, we can verify that there has been an increase in prevalence and incidence of chronic pathologies worldwide, especially allergic ones as is the case of asthmatic pathology.

Scientific evidence suggest a possible association between exposure to environmental pollution and the increase or worsening of asthma cases in adult population, particularly pollution related to the burning of fossil fuels linked to car traffic. However, the existing evidence appears to be inconclusive and sometimes even contradictory.

The purpose of this review article is to collect and analyze the current scientific evidence in order to determine if exposure to increased levels of environmental pollution is truly associated with the increase in asthma cases, or with the development of worse asthma cases on the adult population. The confirmation of this association would have a great importance, due to the possible consequences in terms of preventive and current regulatory environmental policies.

In this way, a research was carried out defining as inclusion criteria: studies carried out in the last five years; population over nineteen years old; articles in English, Portuguese, Spanish and French. Having thus been selected, articles whose subject matter were considered relevant to the objective under study.

We verified the existence of a great number of studies, the great majority denoting a positive association between exposure to environmental pollution and adult-onset asthma cases, but few reached statistical significance. The major problems are related to the heterogeneity between studies, which makes it difficult to draw comparisons among them, and the difficulty in objecting levels of exposure to environmental pollution. Some promising studies have recently emerged approaching the effects of exposure to environment pollution on the incidence of asthma, such as ESCAPE, a large scale cohort study covering more than 23000 adults in a ten year follow-up period. This study identified data strongly suggestive of a positive association between TRAP exposure and increased incidence of asthma cases on adult population. Others recent studies have obtained identical data and drawn similar conclusions. When speaking of the association between environmental pollution

and asthmatic exacerbations long suggested, this relationship is better established and is sustained by strong scientific evidence.

An identical situation is verified for the association between environmental pollution and increased asthma prevalence, studies also have revealed a strong link. Regarding the hypothesis raised that exposure to environmental pollution is associated with increased incidence of asthma cases on adult population, we can therefore state that global scientific evidence is consistent with the hypothesis this hypothesis, however, definitive conclusion cannot be affirmed.

Keywords: Asthma; Air pollution; Outdoor pollution; risk factor.

Lista de Abreviaturas

COVs: compostos orgânicos voláteis

BTEX: mistura de químicos formada por benzeno, tolueno, etilbenzeno e xileno

IL2: interleucina 2

IL5: interleucina 5

IL13: interleucina 13

IL6: interleucina 6

IL4: interleucina 4

IL8: interleucina 8

IL9: interleucina 9

INF- δ : interferon δ

PVC: policloreto de polivinila

NO₂: dióxido de azoto

O₃: ozono

DPOC: doença pulmonar obstrutiva crónica

ppm: partes por milhão

CO: Monóxido de carbono

TRAP: traffic related air pollution

VEF1s: volume expiratório forçado no primeiro segundo

CVF: capacidade vital funcional

PEF: peak expiratory flow

GM-CSF: Granulocyte macrophage colony-stimulating factor

EPA: environmental protection agency

COMEAP: Committee on the Medical Effects of Air Pollutants

NO_x: óxidos de azoto

DEPs: diesel exhausted particles

PGE₂: prostaglandina E₂

ROS: reactive oxygen species

TGF- β : Transforming growth factor beta

TNF- α : Tumor necrosis factor α

FeNO: Fractional exhaled nitric oxide

IgE: Imunoglobulina E

Linfócito TH1: Linfócito T- auxiliar 1

Linfócito TH2: Linfócito T- auxiliar 2

Linfócito Th17: Linfócito T- auxiliar 17

ADN: ácido desoxirribonucleico

GTSM1: Glutathione s-transferase Mu 1

GSTT1: Glutathione s-transferase Theta 1

GSTP1: glutathione s-transferase Pi 1

NF- κ B: Nuclear factor kappa B

MAP: Mitogen Activated Protein quinases

HER2: human epidermal growth factor receptor 2

WHO: World Health Organization

SO₂: dióxido de enxofre

TSLP: Thymic stromal lymphopietin

µg/m³: microgramas por metro cúbico

µm: micrómetros

ATP: adenosina trifosfato

NADH: nicotinamide adenine dinucleotide

GPX3: Glutathione peroxidase 3

Redox: reacções de redução-oxidação

SNP: single nucleotide polimorfism

Ile: isoleucina

mARN: ácido ribonucleico mensageiro

I. Introdução

Nas sociedades modernas contemporâneas a degradação da qualidade do ar ambiente constitui uma realidade presente e inerente ao crescimento e desenvolvimento de grandes centros urbanos (1). O problema da degradação do ar ambiente em grandes metrópoles e centros urbanos, relacionado com a emissão de grandes quantidades poluentes para a atmosfera, há muito que tem sido alvo de estudo por parte das entidades de saúde pública, particularmente no que diz respeito ao seu impacto em termos de saúde humana (2).

Numa época em que tanto a poluição exterior (*Outdoor*) – que abrange compostos como o ozono, partículas diesel, dióxido de nitrogénio, dióxido de enxofre, PMs, e compostos orgânicos voláteis – como a poluição interior (*Indoor*) atingem os níveis mais elevados das

últimas décadas, o ser humano é confrontado com as consequências dessa exposição (1). Paralelamente tem se verificado um aumento da incidência e prevalência de doenças crônicas, como é o caso da patologia asmática, que têm sofrido um aumento exponencial a nível mundial nas últimas décadas, particularmente nos países em desenvolvimento (3–8).

A asma é uma patologia inflamatória crônica do sistema respiratório (2,7), caracterizada pela obstrução variável e reversível das vias aéreas e por uma resposta exagerada a estímulos com potencial alérgico, característica denominada por hiperreatividade brônquica (3,8,9). A prevalência da asma tem vindo a aumentar desde a década de 80 (5,12), mas nos últimos 20 anos sofreu crescimento exponencial, a prevalência de asma juntamente com sintomas asmáticos e rinite alérgica aumentou 38% (13). Em alguns estudos, foi possível inclusivamente estabelecer, que este aumento da prevalência era mais proeminente junto de estradas com grande intensidade de tráfego automóvel (5,14,15). Não só a prevalência mas também a incidência de asma tem vindo a aumentar nas últimas décadas (1,3) particularmente em países em desenvolvimento, grandes metrópoles e centros urbanos (10). Embora nos países desenvolvidos a incidência de casos asmáticos tenha atingido um *plateau* (8), esta temática continua a ser alvo de estudo e preocupação por parte das entidades de saúde, não só pela morbilidade a que se associa, mas também pelos elevados custos para os sistemas de saúde que condiciona (16).

A associação entre poluição ambiental e exacerbação de patologia asmática encontra-se bem estudada (3-5). No entanto, recentemente tem surgido evidência científica que sugere efeitos nocivos em termos de saúde humana não só para exposições de curta duração a poluição ambiental, mas também para exposições de longa duração a concentrações mais baixas e duradouras de poluição ambiental (3). São ainda escassos os estudos que abordam esta temática, nomeadamente os efeitos na saúde das populações da exposição de longa duração a poluição ambiental, e os existentes são ainda pouco conclusivos (9). Recentemente

surgiu ainda, grande evidência científica que estabelece uma associação entre exposição a níveis aumentados de poluição ambiental, particularmente a poluição associada ao tráfego automóvel também designada de TRAP, e o aumento da incidência de asma no adulto (1).

Um aumento da susceptibilidade genética parece pouco plausível e insuficiente para explicar o aumento de casos asmáticos, uma vez que a ocorrência de polimorfismos genéticos indutores de asma por si só, necessitariam de várias gerações para se estabelecerem (3,9,11,16). Equaciona-se por este motivo, um possível papel indutor por parte da poluição ambiental, particularmente a poluição associada à queima de combustíveis fósseis, no desenvolvimento de novos casos asmáticos na população adulta (4,13,16). Este artigo de revisão pretende assim analisar a evidência científica existente na actualidade, de modo a averiguar se existe verdadeiramente uma associação. Simultaneamente, serão também abordados de forma breve e sucinta, os efeitos da exposição à poluição ambiental na prevalência e agudizações asmáticas, de modo a verificar se existe também uma associação entre exposição a poluição ambiental e agravamento de patologia asmática.

II. Materiais e Métodos

Para a realização desta revisão foram seleccionados vários artigos científicos, obtidos através da utilização de vários motores de busca. Numa fase inicial foram utilizados os motores de busca B-on, Clinical key e ScienceDirect, e posteriormente os motores Pubmed e Embase. Os termos Mesh utilizados foram “Air pollution” e “Asthma”, e recurso ao marcador booleano AND. Foram ainda realizadas três pesquisas adicionais utilizando os termos “Air pollutants”, “Outdoor pollution” e ainda “volatile organic compounds” de modo a garantir uma pesquisa mais alargada e mais fidedigna. Para além dos artigos científicos foi também consultado o livro *Asma*, de Dr^a Ana Todo-Bom.

A pesquisa foi realizada no mês de Setembro de 2016. Como critérios de inclusão foram seleccionados os seguintes: texto completo publicado em Inglês, Português, Francês e Espanhol; população adulta com mais de 19 anos; publicações referentes aos últimos 5 anos. Foram assim seleccionados artigos desde Setembro de 2011 a Setembro de 2016. Esta selecção incluiu estudos de revisão sistemática, estudos longitudinais, transversais, coortes prospectivas, bem como estudos caso-controlo e estudos de base populacionais.

Após obtenção da bibliografia, os artigos científicos foram examinados e seleccionados de acordo com o relevo, potencial interesse e pertinência para o objectivo em causa e tema proposto em estudo. Foram assim incluídos estudos referentes aos efeitos da poluição na saúde humana, artigos referentes a estudos de associação entre poluição e asma, bem como artigos referentes à exposição a poluição ambiental e incidência, prevalência ou agudizações de patologia asmática. Finalmente foram ainda seleccionados estudos sobre exposição a COVs e patologia asmática ou alérgica.

III. Resultados

1. Fisiopatologia da Asma

A asma é uma doença inflamatória crónica das vias aéreas respiratórias, caracterizada pela obstrução reversível do fluxo aéreo e alterações histopatológicas, funcionais e estruturais concomitantes (20). Apresenta sintomatologia caracteristicamente intermitente e recorrente, que pode incluir episódios de tosse, sensação de aperto torácico, dispneia e sibilância (3,18), estes sintomas são por norma reversíveis, algo que pode ocorrer de forma espontânea ou com recurso a medicação de regaste. Outra característica de relevo desta patologia diz respeito ao fenómeno de hiperreactividade brônquica, ao qual corresponde uma resposta inflamatória desproporcionada e exagerada a alérgenos comuns, que não existe em indivíduos sem a patologia. Este fenómeno pode ocorrer em resposta a estímulos directos como a histamina ou

a metacolina, ou em resposta a estímulos indirectos como o exercício físico, frio, fenómenos de hiperventilação, manitol e monofosfato de adenosina (3,17).

O processo inflamatório inicia-se após interacção de substâncias com potencial alérgico com a mucosa das vias respiratórias, onde os produtos e moléculas derivadas da digestão destes alergénios são expostos na superfície membranar de células apresentadoras dendríticas. Posteriormente, estas células dendríticas determinam a activação e evolução no sentido de uma resposta inflamatória Th2. Durante este processo são também recrutados mastócitos que após contacto com o alergénio ficam sensibilizados. No caso de se produzir novo contacto com o alergénio, verifica-se desgranulação de mastócitos previamente sensibilizados, e abundante libertação de citocinas pró-inflamatórias como sendo IL3,IL4, IL5, IL13 e GM-CSF. Estas citocinas exercem um efeito promotor e de quimiotaxia com recrutamento de diferentes componentes celulares da resposta inflamatória (20). Os eosinófilos, considerados células primordiais na fisiopatologia da asma, sofrem influência da IL 13 mas também de outras substâncias como histamina, PGE2 e eotaxina (22). A IL 13 além das propriedades quimiotáxicas para eosinófilos, juntamente com a IL 4 está também envolvida nos fenómenos de *remodeling* das vias aéreas (22). Existe ainda activação de outras células da resposta inflamatória macrófagos e neutrófilos que sofrem processo de quimiotaxia e infiltram também a mucosa respiratória (20).

Por tudo o referido anteriormente, e devido ao processo inflamatório crónico sustentado que se verifica, alterações estruturais ocorrem nas grandes e pequenas vias respiratórias destes doentes, fenómeno denominado de *remodeling*. Este processo inclui alterações como a perda da integridade epitelial, espessamento da membrana basal, fibrose epitelial, aumento do número de células caliciformes com hipersecreção de mucina e fenómenos de neoangiogénese com edema que contribuem para os fenómenos de obstrução do fluxo aéreo (17,20). Verifica-se ainda uma deposição aumentada de matriz rica em

proteínas extracelulares no espaço subepitelial, que contribui para o espessamento da membrana basal brônquica. Fenómenos de hipertrofia e hiperplasia da musculatura lisa das vias aéreas são também um marco característico, visto que contribuem também para fenómenos de broncoconstrição exagerados(20).

Dado tratar-se de uma patologia frequentemente reversível, em períodos com ausência de sintomatologia, estes doentes podem apresentar exame físico e função pulmonar normal (3). O diagnóstico de asma é feito com recurso a uma boa história clínica, onde se averigua a existência ou não de sintomatologia asmática, conjuntamente com um exame físico cuidado e ainda, recurso a provas funcionais respiratórias. Tipicamente é realizada uma espirometria que confirma uma redução do fluxo ventilatório caso haja diminuição do VEF1s, CVF e PEF. A espirometria demonstra ainda critérios de reversibilidade caso se verifique aumento do VEF1s superior a 12% e 200 ml, quinze minutos após inalação de β 2 agonistas de curta duração, ou após prova terapêutica durante duas a quatro semanas com corticóides orais (prednisona ou prednisolona, 30 a 40 mg) (20). Um rácio VEF1s/CVF inferior a 70% do valor previsto é compatível com um padrão obstrutivo, favorecendo o diagnóstico de asma, no entanto, valores dentro dos parâmetros normais não excluem o diagnóstico de asma. Podemos ainda recorrer a testes de provocação brônquica e ainda a prova terapêutica com corticóides inalados e broncodilatadores para tentar esclarecer o diagnóstico. Adicionalmente podem ser realizados exames complementares de diagnóstico como a radiografia pulmonar e testes analíticos com determinação dos níveis sanguíneos de IgE, embora raramente sejam utilizados pela pouca informação e inespecificidade que os caracteriza. Embora a presença de eosinofilia periférica e níveis sanguíneos de IgE aumentados suporte o diagnóstico de asma (20).

Esta patologia está largamente dependente da sensibilização mediada pela IgE que se produz após contacto com alérgenos ambientais. A reacção produzida após contacto entre um alérgeno e um mastócito previamente sensibilizado para esse mesmo alérgeno, leva à

desgranulação destas células. Simultaneamente há libertação de uma série de citocinas e mediadores inflamatórios, como a IL4, IL5 e IL13 que permitem orquestrar a resposta inflamatória, condicionando assim uma resposta de hipersensibilidade imediata tipo 1 (3,17).

A resposta inflamatória inicia-se quando um alergénio é fagocitado por macrófagos, ou entra em contacto com uma célula dendrítica. Esta interacção determina a activação de outros componentes do sistema imunitário nomeadamente linfócitos B e linfócitos Th que proliferam e originam células efectoras, células reguladoras e células de memória. As células reguladoras podem ser divididas em dois grupos: linfócitos Th1, produtores de INF δ e possivelmente IL2, determinam uma resposta imunitária mediada por células; e linfócitos Th2 produtores de grandes quantidades de IL4, IL13 e IL5 que por sua vez actuam em linfócitos B, condicionando assim uma resposta imunitária humoral (9). Em indivíduos saudáveis existe um equilíbrio entre estas células reguladoras Th1/Th2, no entanto, a dominância de uma resposta do tipo Th2 condiciona a promoção de reacções de hipersensibilidade tipo 1, padrão que se verifica em doentes alérgicos e asmáticos (5).

Recentemente foram identificadas uma nova classe de células T CD4+, que assumem parte activa nesta complexa e vasta rede de interacções, as células *treg*, com capacidade para controlar e influenciar a resposta Th2. Estas células variam na razão inversa da resposta Th2, e o seu papel protector no desenvolvimento de asma tem sido corroborado por estudos epidemiológicos (21). Verificou-se que populações expostas ou residentes em ambientes rurais como quintas, apresentavam um aumento do número de células *treg* no sangue umbilical dos seus recém-nascidos, que por sua vez determinava uma diminuição da excreção de citocinas ligadas a resposta inflamatória do tipo Th2 (21). Estas células são identificadas através da coexpressão do factor de transcrição Foxp3, CD4 e CD25, e exercem uma forte influência na secreção de citocinas como IL10 e TGF- β . Podem ainda suprimir a função de células dendríticas apresentadoras de alergénios, provocando inibição directa de células Th2 e

Th1. Conseqüentemente existe uma diminuição da produção de IgE e desgranulação de mastócitos, basófilos e eosinófilos (22).

Em suma a asma é uma patologia muito heterogênea (8,16), com largo espectro de fenótipos e subtipos clínicos podendo acometer qualquer idade (11). Apesar de surgir mais frequentemente na infância (14,18), outras faixas etárias podem ser afetadas, nomeadamente a população adulta (24). A asma de aparecimento na idade adulta apresenta geralmente um componente não atópico, características mais severas, e está associada a um declínio mais acentuado da função pulmonar (14,21). A asma de aparecimento na idade adulta é alvo de crescente interesse pelas proporções que atinge, em 2010 25.7 milhões de pessoas nos EUA tinham asma, sendo que destes 72.76% tinham mais de dezoito anos de idade (16). Recentemente um estudo realizado investigou o aumento de casos asmáticos na idade adulta e severidade da patologia, constatou que 95% dos sujeitos participantes, 5 anos após o diagnóstico, apresentavam asma de severidade moderada a grave (13). De igual modo, um estudo longitudinal realizado na Tasmânia revelou que a exposição a TRAP e fumo proveniente da queima de madeira, se associava a uma maior severidade asmática em adultos de meia-idade (27).

A investigação e estudo das características associadas à asma de aparecimento na idade adulta, são de vital importância, pois determinam maiores taxas de morbidade, maior número de hospitalizações, custos de saúde e inclusivamente resistência a terapêutica (22,23).

2. Poluição Ambiental e fisiopatologia da asma

A poluição ambiental constitui um grave problema de saúde pública. A exposição e contacto diário com os mais diversos poluentes, determina consequências negativas tanto na população infantil, como na população adulta, e tem repercussões nos mais diversos sistemas incluindo o respiratório (29). As consequências em termos de saúde humana são vastas e

incluem afecção de múltiplos sistemas do corpo humano, além do sistema respiratório, como o sistema cardiovascular, nervoso e digestivo (30).

A maioria dos países relata percentagens de prevalência de patologia alérgica nas suas populações entre os 15-35%, com uma média que ronda os 22% (5), estimando-se que a prevalência de asma embora com grandes variações entre diferentes países esteja entre os 5-16% (21). Sabe-se que em Portugal, um estudo transversal de base populacional realizado em 2010 pela sociedade portuguesa de Alergologia e Imunologia clínica e pela sociedade portuguesa de pneumologia, concluiu que a patologia asmática afectava 695000 portugueses, apresentando assim uma prevalência de 6.8% (31). Relativamente à asma de aparecimento na idade adulta, estudos apontam para uma incidência de 4.6 casos/ano por cada 1000 pessoas em mulheres, e para 3.6 casos/ano por cada 1000 pessoas em homens (13), com tendências a aumentar na grande maioria dos países (27).

É conhecido o papel da poluição ambiental no desencadeamento de exacerbações de patologia asmática (1,3,8,9,19,26,27). Estas agudizações por sua vez, determinam o aumento da recorrência aos serviços de urgência hospitalares e extensões de saúde (23,28,32-34). Um estudo coorte relacionado numa população adulta idosa dinamarquesa constatou precisamente este facto, revelando uma associação positiva estaticamente significativa, entre exposição de longa duração a NO₂ durante 35 anos e as admissões hospitalares, que aliás era mais pronunciada em indivíduos com patologia asmática e DPOC (28). Um estudo de revisão realizado também recentemente, investigou a relação entre a exposição de curta duração a seis dos principais poluentes regulados pela EPA e as hospitalizações ou visitas a serviços de urgência relacionados com a asma, confirmou também uma associação positiva (23).

Esta situação parece ser mais pronunciada em asmáticos que residem junto de zonas de grande intensidade de tráfego automóvel (5,29,30). Um estudo transversal realizado a partir de um estudo coorte prévio, numa população sueca, investigou uma possível associação

entre exposição a níveis elevados de TRAP, calculada através da distância da área residencial às estradas de alta intensidade de tráfego, e a função pulmonar dessa amostra populacional. Foi constatada uma associação entre residir junto de uma estrada de alta intensidade de tráfego e diminuição na capacidade vital forçada (CVF), bem como do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1s). Esta relação seguia um padrão dose-dependente, sendo esta associação mais marcada em mulheres, doentes com DPOC e para estradas com intensidade de tráfego superiores a 30.000 veículos/dia (36). Esta relação poderá ser explicada pela maior concentração de poluentes existente junto de estradas com alta intensidade de tráfego, que determina uma maior exposição para as populações a residir nas suas imediações. O estado inflamatório que a exposição a poluição determina (7), associado ao dano da mucosa respiratória e diminuição da *clearance* pulmonar, pode contribuir para agudizações ou exacerbações asmáticas (4,23).

O *Uk's Committee on Medical Effects of Air Pollutants* identificou quatro mecanismos *major* de actuação da poluição ambiental, que podem estar na base das agudizações e indução de novos casos asmáticos. De referir assim de forma sucinta, a formação de espécies reactivas de oxigénio que contribuem para aumentar o stress oxidativo celular, fenómenos de *remodelling* das vias áreas alterados, desequilíbrio da resposta inflamatória com produção exagerada de marcadores inflamatórios. O aumento do potencial de alergenicidade de partículas ambientais circulantes é também um mecanismo de actuação, que contribui para aumentar a susceptibilidade para a sensibilização alérgica (9). Como referido anteriormente a existência de polimorfismos genéticos também confere e determina diferentes graus de susceptibilidade, pelo que também deve ser tida em conta (1). Em suma a interacção dos poluentes com o epitélio local, leva à produção aumentada de ROS, com subsequente inflamação local, verificada pelo aumento de marcadores inflamatórios. Este estado

inflamatório pode induzir em última instância alterações genéticas, através da alteração de mecanismos de metilação genética ou inclusive através de deleções genéticas (1,9,17).

Um estudo transversal realizado em Espanha, numa população asmática com patologia controlada não conseguiu estabelecer uma relação clara entre a concentração de poluição ambiental e a função ou grau de inflamação pulmonar, avaliado pela fracção exalada de NO (37). Apenas foi possível afirmar uma correlação positiva para níveis elevados de NO₂ (37). Apesar da existência de estudos como o referido, que revelam informação algo contraditória (6), de forma global podemos afirmar a associação positiva entre exposição a poluição ambiental e agudizações de patologia asmática (11,15,34,37). Um estudo epidemiológico realizado em França, afirmou com resultados robustos, que a exposição de longa duração a O₃ e PM₁₀ afectava negativamente o número de doentes com bom controlo da asma (38).

Em ambientes urbanos os principais poluentes associados a exacerbações e sintomas respiratórios agudos são os PM_{2.5} e partículas menores, bem como CO, NO₂, SO₂ e O₃ (3,20,29). Ainda que os estudos epidemiológicos sobre as faixas etárias mais susceptíveis aos efeitos da poluição tenham muitas limitações, os extremos da vida seriam teoricamente os mais afectados (39). Nos idosos a exposição à poluição ambiental teria um papel amplificador da resposta inflamatório, favorecido pela disfunção do sistema imunitário e múltiplas patologias que usualmente apresentam (23,39). As crianças por sua vez, seriam também mais susceptíveis aos efeitos deletérios da exposição aos poluentes e a agudizações asmáticas, devido à imaturidade do sistema imunitário e sistema pulmonar ainda em desenvolvimento (23,39).

A relação entre exposição a níveis elevados de poluição em grandes centros urbanos e taxas de mortalidade e morbidade elevadas constituem uma realizada há muito conhecida (23,26,30). Assim, a realização de estudos com enfoque na quantificação e efeitos da poluição são vitais para o estabelecimento de legislação adequada, relativamente aos níveis de emissão

permitidos e índices de qualidade do ar (7,23). Um estudo coorte realizado recentemente em Beijing, em habitantes que residiam junto de estrada com grande intensidade de tráfego automóvel, definido como mais de 10000 veículos/dia, e estradas com excessivo tráfego automóvel, definido como mais de 30000 veículos/dia, apresentavam acidificação das vias aéreas e aumento da tosse persistente secundária à exposição de longa duração a TRAP (15). A distância casa-estrada foi utilizada como marcador de exposição (15).

A preocupação relacionada com a exposição humana a níveis de poluição externa crescentes e as suas repercussões é uma realidade cada vez mais presente. Diferentes teorias têm surgido sobre as possíveis vias e mecanismos imunológicos afectados após exposição a poluição ambiental. A mais explorada aborda a existência de polimorfismos genéticos, que possam alterar a produção de enzimas protectoras, conferindo maior vulnerabilidade aos portadores (5).

Sabe-se que a glutathione é um poderoso agente antioxidante, com especial afinidade para lípidos facilitando a acção da enzima glutathione peroxidase, e que os níveis de glutathione dentro das células do sistema imunitário determinam e condicionam o tipo de resposta inflamatória primária. Níveis baixos de glutathione mostraram associar-se a dominância de uma resposta inflamatória mediada por linfócitos Th2, como a que se verifica em indivíduos asmáticos (1). A exposição a tóxicos como o BTEX e outros compostos como DEPs demonstrou induzir depleção das reservas de glutathione. Polimorfismos associados à enzima glutathione-S-transferase são frequentes na população, podendo atingir até 50% (5). Relativamente aos SNP que ocorrem no gene GSTM1, originando o aparecimento de uma mutação nula, determina uma maior propensão para desenvolvimento patologia alérgica após exposição a DEPs, e aumento dos níveis de IgE e histamina (5). O mesmo se verifica para a variante polimórfica GSTP1, associada o aparecimento de mutação nula, que se associa a níveis aumentados de IgE e histamina (5). Pondera-se também que a variante nula do

genótipo GSTM1 e a variante polimórfica GSTP1 Ile/Ile, através da interacção com o TNF- α , possam estimular respostas inflamatórias precoces e exageradas (1). Um estudo coorte realizado investigou os polimorfismos no complexo genético, glutathione S-transferase, envolvido em processos antioxidativos (40). Este estudo incluía as variantes genéticas GSTM1, GSTP1 e GSTT1, e a sua influência no risco de desenvolvimento de asma, sibilância e rinite alérgica durante a adolescência após exposição a TRAP no primeiro ano de vida. Verificou-se que portadores de mutações não nulas do gene GSTM1 e mutações nulas do gene GSTT1, apresentavam risco elevado de desenvolver asma e sibilância durante o primeiro ano de vida (40). O papel dos polimorfismos do complexo GST parece estar relacionado com a alteração nos mecanismos antioxidativos, visto que o aparecimento de mutações que conferem genótipo nulo, determinam a ausência de produção enzimática. O stress oxidativo gerado pelas espécies reactivas de oxigénio potencia e perpetua desta forma, o processo inflamatório que se verifica nas vias aéreas de asmáticos. Este processo parece ser mais acentuado nos primeiros anos de vida devido à imaturidade do sistema imunitário e do sistema pulmonar (40). Uma possível explicação para os resultados aparentemente contraditórios do estudo apresentado, que verificou um risco aumentado de desenvolvimento de asma e sibilância em relação com o genótipo não nulo GSTM1, diz respeito a uma possível interacção complexa entre genes que tenha determinado estes resultados (40).

As enzimas antioxidantes são fundamentais, uma vez que a sua ausência ou diminuição, determinam o aumento das ROS que vão danificar lípidos, ADN, proteínas e ADN mitocondrial, contribuindo para o aparecimento dos mais variados erros e funções anómalas (3,23). As ROS exercem ainda efeitos pró-inflamatórios através da actuação de MAP cinases e NF- κ B que determinam a libertação de citocinas, quimiocinas e moléculas de adesão (1). Outro mecanismo envolvido associado à exposição a TRAP, particularmente em resposta à exposição a hidrocarbonetos policíclicos aromáticos e DEPs prende-se com

alterações na função de células *treg*, através de mecanismos epigenéticos como hipermetilação de ilhas genéticas CpG no gene *Foxp3* (1). A supressão destas células associa-se consequentemente a uma dominância da resposta TH2 (1).

Actualmente foi criado um novo conceito de poluição denominado TRAP, *traffic related air pollution*. A poluição TRAP abrange toda a poluição relacionada com a queima de combustíveis fósseis, sendo por definição uma complexa mistura de poluentes que inclui substâncias como DEPs, NO_x, NO₂, O₃, PM, benzeno, entre outros (1,27,36). Por representar um modelo mais realista daquilo que é a exposição humana à poluição, tem sido ponderada a sua implicação nas agudizações de patologia asmática, através de mecanismos já referidos anteriormente, como sendo a indução stress oxidativo (1,19,27). Consequentemente, foi realizado um estudo transversal a partir de uma coorte de base populacional em mulheres idosas alemãs (denominada SALIA), da qual se seleccionou uma amostra de 402 mulheres. Este estudo verificou uma associação entre exposição de longa duração a TRAP, bem como exposição a poluição associada com o sector industrial, e o aumento dos marcadores de inflamação no condensado do ar pulmonar exalado e expectoração induzida (35). Permitindo assim concluir que nesta população, uma exposição mais prolongada a poluição ambiental culminou com alterações inflamatórias das vias aéreas inferiores, traduzidas pelo aumento dos marcadores infamatórios (35).

Esta mistura continua ainda a ser alvo de intenso estudo, tanto em população infantil como adulta, de modo a tentar averiguar uma possível relação recentemente equacionada com o aparecimento de novos casos asmáticos (19,28,29). Um estudo coorte de base populacional realizado pela *Swiss cohort study on air pollution and lung diseases*, em indivíduos saudáveis não fumadores, revelou uma associação positiva estatisticamente significativa, entre o aparecimento de novos casos asmáticos e alterações nas emissões de poluição automóvel (19).

Esta associação é ainda mais evidente quando perante indivíduos com atopia e hiperreactividade brônquica (19).

3. Principais compostos da poluição ambiental e indução de asma

De entre a poluição ambiental, os compostos mais estudados dizem respeito ao O₃,SO₂ e PM (12), motivo pelo qual serão discutidos nos capítulos seguintes. Serão também abordados os DEPs, alvo de crescente interesse pela sua relação com o tráfego automóvel, e ainda de forma muito breve será também abordada a temática dos COVs, pela sua contribuição para a poluição exterior, ainda que este componente seja francamente inferior ao interno (41).

3.1. Dióxido de Azoto (NO₂)

O dióxido de azoto é um dos principais gases promotores do *smog*, encontrado tanto no interior de habitações e espaços laborais, como no exterior (4). A queima de combustíveis fósseis, o tráfego automóvel, a indústria e reactores nucleares são as principais fontes de NO₂ exterior, enquanto fogões e fornos são responsáveis pela presença deste gás no interior de habitações (4). Relativamente às consequências da exposição ao NO₂ em ambientes interiores, dois estudos longitudinais realizados em crianças e um estudo coorte japonês, revelaram uma associação positiva entre a exposição de longa duração a NO₂ em ambientes interiores e risco aumentado de sintomas respiratórios inferiores, bem como asma e bronquite (41).

Sabe-se que a exposição a este gás induz inflamação crónica e alterações agudas pulmonares, que se traduzem por infiltrado eosinofílico pulmonar e libertação de citocinas pró-inflamatórias como IL-8 e GM-CSF (23). Estas alterações contribuem para agravar o

processo inflamatório crónico que se verifica em patologias como a asma, uma vez que acentuam o processo de hiperreactividade brônquica (4). Um estudo coorte realizado numa população dinamarquesa, em que se investigou a associação entre hospitalizações por agudizações de processos asmáticos e exposição ao longo de 35 anos a concentrações crescentes de NO₂, revelou uma associação fortemente positiva (28). De igual forma, um estudo painel realizado numa população de adolescentes asmáticos e não asmático de duas escolas de *New York*, obteve resultados semelhantes (32). Este estudo utilizou a medição dos níveis de dióxido de carbono como indicador da exposição a DEPs e os níveis de NO₂ como indicador da exposição a TRAP, no condensado do ar pulmonar exalado. Tendo estabelecido uma associação positiva entre exposição de curta duração a estes poluentes, e o aumento da inflamação das vias aéreas, verificou-se aumento dos níveis de stress oxidativo, constatado pela diminuição do pH e aumento dos níveis de 8- isoprostano no condensado do ar pulmonar exalado (32). Podemos concluir assim, que a exposição a NO₂ resulta na diminuição das defesas antioxidantes do tecido pulmonar, e subsequente lesão celular devido à inflamação induzida pelo stress oxidativo aumentado (8,32). Sabe-se ainda que este composto, bem como o ozono, está envolvido na peroxidação lipídica das membranas celulares das vias aéreas de asmáticos, contribuindo ainda mais para os fenómenos de lesão celular (23).

3.2. Ozono (O₃)

O ozono é um dos poluentes mais em voga e mais estudado dos últimos anos (14). É um dos principais gases indutores do efeito *smog*, encontrado na maioria dos grandes centros urbanos. Devido às suas propriedades tóxicas quando presente na camada troposférica, têm sido realizados vários estudos no sentido de averiguar o seu impacto em termos de saúde humana (4). Originado através de reacções fotoquímicas entre o óxido nítrico e hidrocarbonetos sob acção da luz solar, este gás tem potencial de induzir inflamação das vias

aéreas (3). Exerce danos celulares através da indução de libertação de mediadores inflamatórios como IL1, IL6, IL8 e TNF- α por parte de células epiteliais brônquicas (4,14). Determinando ainda, efeitos adversos em termos da expressão de receptores essenciais associados à activação da resposta imune como CD11b, CD 14, CD16, CD64, HLA-DR, CD54, CD86 e função fagocítica, bem como, através do aumento dos níveis de stress oxidativo (14). Como consequência ocorre a inflamação das vias aéreas, fenómenos de hiperreactividade brônquica e diminuição da função pulmonar em adultos saudáveis e asmáticos (1,3). No que respeita ao ozono troposférico que é inalado, 40 a 60% é absorvido nas vias áreas superiores, logo apenas uma pequena fracção atinge as vias aéreas inferiores pulmonares (4). Vários factores contribuem para a susceptibilidade aumentada que os asmáticos apresentam a este gás, mas pensa-se que dois dos mecanismos principais estejam relacionados com a alteração do sistema imune inato e com o défice da capacidade das defesas antioxidantes (14).

Sabe-se ainda que a exposição a ozono pode aumentar a susceptibilidade a alergénios devido à resposta inflamatória exacerbada que condiciona. Este efeito parece ser dose dependente, e condiciona o aumento dos ROS juntamente com o aumento da permeabilidade das células epiteliais pulmonares (4). Produtos secundários e terciários de reacções químicas do ozono, são potentes agentes oxidantes contribuindo para o aumento do ROS, induzindo também inflamação das vias aéreas (14). Um estudo de base populacional realizado recentemente numa população de adultos suecos, verificou que a exposição a ozono ambiente se traduzia pelo aumento da fracção exalada de NO a 270 ml/s, um marcador de inflamação das vias aéreas distais (29). De igual modo, um estudo painel realizado num grupo de mulheres saudáveis de Tokyo revelou que uma exposição a concentrações aumentadas de O₃ e matéria particulada (PMs) em suspensão, se associava a uma diminuição da função pulmonar, bem como, diminuição do ph no condensado do ar pulmonar exalado (26).

Verificou também que mulheres com patologia asmática de base quando expostas a concentrações aumentadas de O₃, apresentavam aumento dos níveis de FeNO, um marcador de inflamação das vias aéreas (26).

Da mesma forma, um estudo realizado após exposição a ozono troposférico, verificou que asmáticos atópicos e atópicos não asmáticos, apresentavam aumento do componente neutrofílico das vias aéreas. No entanto, apenas os asmáticos apresentam na expectoração aumento de IL6 e IL1b, bem como aumento da expressão do receptor macrofágico toll-like 4 e CD23(14). Foi também possível constatar que asmáticos apresentavam aumento dos mecanismos de sinalização celular, com expressão aumentada de citocinas pró-inflamatórias (IL6, IL8, IL18 e TNF- α) e do gene HER2, sugerindo proliferação aumentada das células epiteliais, e expressão aumentada de moléculas do complexo de histocompatibilidade II (14). Relativamente aos genes envolvidos no controle dos mecanismos *redox*, como GPX3, GSTM4, NADH e NQO, foi possível verificar que se encontravam diminuídos.

Outros mecanismos de lesão indirecta induzidos pelo stress oxidativo estão relacionados com o papel das purinas por exemplo. O ATP e os seus metabolitos, como a adenosina, estão associados com a inflamação e a asma, sofrendo alteração após exposição a ozono. O contacto com o ozono origina aumento dos níveis extracelulares de ATP, e sabe-se que a adenosina, envolvida numa série de mecanismos da resposta inflamatória, pode ser metabolizada e convertida em ácido úrico e hipoxantina. Ambos compostos induzem aumento do stress oxidativo, sendo que a ácido úrico apresenta também um importante papel despoletador na activação inflamassomas (14).

3.3. Material particulado (PMs)

O material particulado urbano consiste numa mistura heterogénea de diferentes classes e tipos de contaminantes, abrangendo materiais sólidos, líquidos e gasosos, que se encontram

em suspensão no ar ambiente (1). Provenientes de fontes naturais como os solos, cinza vulcânica, incêndios florestais, e de fontes antropogénicas, como emissões por transportes rodoviários, combustões industriais, plantas nucleares entre outros (4).

Habitualmente estas partículas são dadas em grosseiras, finas e ultrafinas (1). O dano provocado por estas partículas depende essencialmente do seu tamanho, visto que esta característica determina o local pulmonar onde se vão depositar (19). PM10 ou partículas grandes (diâmetro maior que 10 μm) depositam-se nas vias aéreas superiores, enquanto que, PM2.5 ou partículas finas (diâmetro menor que 2.5 μm) penetram até às vias aéreas inferiores(12). Finalmente as PM1 e PM0.1 ou partículas ultrafinas (diâmetro menor que 1 μm , e menor que 0.1 μm respectivamente), atingem os alvéolos pulmonares e por isso induzem efeitos mais nefastos (3,41). Estas partículas ultrafinas são um dos principais poluentes emitidos por lareiras e veículos automóveis, no entanto, em apenas alguns segundos a minutos, podem agregar-se em partículas finas, PM inferiores a 2.5 μm , com efeitos distintos a nível respiratório e cardiovascular (19).

Uma vez depositado, o material particulado induz a produção de citocinas e ROS que iniciam assim a cascata inflamatória (12,14), a inflamação das vias áreas induz uma diferenciação no sentido de linfócitos Th17 e de uma resposta inflamatória Th2(1). Estas partículas podem assim exercer os seus efeitos directamente a nível do sistema pulmonar induzindo inflamação ou através da agudização de patologia asmática de base (4,12,23). Aliás o processo de fagocitose alterado por parte de macrófagos, que resulta além dos mecanismos de agressão oxidativa (8), de níveis aumentados PGE1, pode contribuir ainda mais para os efeitos adversos da inalação destas partículas, nomeadamente nas exacerbações de patologia asmática (14,23). Sabemos que as partículas de diesel são um dos componentes maioritários desta mistura (14). Adicionalmente o material particulado pode servir como transportador de fungos e pólenes, processo que contribui também para as agudizações da patologia asmática

(1). Alguns estudos realizados revelam uma associação entre exposição a concentrações aumentadas a estas partículas em ambientes interiores, e aumento de sintomas respiratórios, bem como aumento da prevalência asmática particularmente em crianças (41). No entanto mais estudos são necessários no sentido de clarificar estes dados epidemiológicos, particularmente em adultos.

3.4. Partículas Diesel (DEPs)

A venda de veículos diesel corresponde actualmente a cerca de 50% das vendas europeias, consumo que determina o uso cada vez maior de veículos com motor a diesel. Consequentemente verifica-se uma maior exposição por parte das populações aos produtos emitidos resultantes da queima de combustíveis fósseis, nomeadamente as partículas diesel (14).

As partículas de diesel, *DEPs*, têm a capacidade de activar linfócitos Th2, determinando a secreção de citocinas como IL4, IL5, IL9 e IL13, que resultam em fenómenos de hipersecreção brônquica de muco, bem como hipertrofia e hiperplasia do músculo liso brônquico, juntamente com aumento do componente de hiperreactividade brônquica, característico da patologia asmática (14). Verificou-se também que a exposição a DEPs determina o aumento da secreção IL4, IL5, IL6, IL10 e IL13, e diminuição simultânea da secreção de INF δ e IL2 em doentes asmáticos, citocinas tipicamente associadas a uma resposta do tipo Th1 (14). Estudos realizados em modelos animais sugerem que a exposição a DEPs aumente a sensibilização a alérgenos, e determine uma maior propensão para patologia asmática, devido à estimulação da produção de grandes quantidades de histamina e IgE (5,14). Estudos em humanos realizados posteriormente revelaram que a exposição a DEPs se associava a um aumento dos níveis de mRNA responsável pela produção de citocinas como

IL4, IL5, IL6, IL10 e foi possível ainda, isolar grandes quantidades de IL4 no lavado broncoalveolar após exposição a DEPs (5).

Tem sido proposto que a exposição a DEPs esteja associada ao aumento da produção de ROS e subsequente dano celular através da indução de inflamação. Simultaneamente estas partículas teriam também um papel indutor ao aumentar o risco de sensibilização alérgica (30,33). Actuariam assim como adjuvantes para outros alérgenos, facilitando a sua penetração nas vias aéreas, contribuindo para o processo de sensibilização alérgica (8,19,27). Após penetração nas vias aéreas, estes alérgenos entram em contacto com células dendríticas, que através da libertação de uma série de mediadores inflamatórios, como por exemplo TSLP, determina uma evolução no sentido de uma resposta Th2 (14).

Recentemente um estudo *in vivo*, investigou e propôs uma hipótese, na qual o processo apoptótico aumentado em asmáticos, acompanhado de processos de reparação defeituosos, contribuía para facilitar a penetração de agentes com potencial alérgico. Esta hipótese permitiria assim, explicar o aumento do processo de sensibilização alérgica verificado em asmáticos, e o aumento de sintomatologia em asmáticos durante picos de poluição. Esta hipótese não foi confirmada, visto não ser estabelecer a associação proposta. Apenas se pode constatar um influxo neutrofílico aumentado em indivíduos saudáveis e uma diminuição da expressão dos níveis de bcl-2, um potente agente anti-apoptótico (30).

Sabe-se também que os monócitos são elementos chave da resposta inflamatória e fagocitam activamente DEPs, motivo pelo qual foi proposto outro mecanismo de interacção directa com este componente celular da resposta inflamatória. Assim, foi realizado um estudo *in vitro*, com o intuito de averiguar os efeitos em termos de função e diferenciação de monócitos de uma exposição contínua de 14 dias a níveis baixos de DEPs (33). Este estudo constatou a existência de uma diminuição da expressão de receptores celulares a nível membranar, que determinavam uma menor capacidade de resposta face aos agentes

agressores, bem como perda marcada da contagem de monócitos tanto em indivíduos saudáveis como com DPOC. Após exposição a níveis de DEPs >5 µg/ml e perda da polarização da membrana mitocondrial, verificou-se perda da acidificação lisossomal para exposições a DEPs >10 µg/ml. Por tudo o referido, podemos concluir que a exposição continuada a níveis baixos de DEPs contribui para a diminuição do potencial macrofágico em indivíduos saudáveis e com patologia. Estas partículas interagem directamente com monócitos alveolares, contribuindo assim para agravar o componente inflamatório já patente em doentes com patologia respiratória, como é o caso de indivíduos com asma ou DPOC (33). No entanto a extrapolação dos resultados para a população humana é complicada, visto que é necessário adicionar uma serie de variáveis, que poderiam potencialmente alterar os resultados.

3.5. Compostos orgânicos voláteis (COVs)

Outro tópico que tem sido alvo de crescente estudo e preocupação por parte das entidades de saúde nacionais e internacionais, devido à crescente exposição humana que se verifica diz respeito aos compostos orgânicos voláteis (COVs). Pondera-se actualmente quais as consequências e efeitos em termos de saúde humana desta exposição, motivo pelo qual novos estudos e investigações foram realizados no sentido de averiguar esta questão (41,42).

Os COVs são compostos ubíquos do ar ambiente (42). Classificados como hidrocarbonetos devido à sua composição nuclear constituída por átomos de carbono e hidrogénio, correspondem a um grupo heterogéneo de misturas de substâncias apesar de muitas vezes referidos como um único grupo de substâncias (22). Estes compostos podem ser subdivididos em várias subclasses, nomeadamente terpenos, cetonas, éteres, ésteres, clorofluorcarbontos, clorohidrocarbonetos, butanóis, hidrocarbonetos aromáticos, hidrocarbonetos anafiláticos, aldeídos e por fim álcoois (18). Um dos COVs mais estudado é

o formaldeído pela sua vasta aplicação em inúmeras actividades humanas e em produtos usados no dia-a-dia (18,22). Referir ainda que os COVs que exercem maior toxicidade para o organismo humano, além do formaldeído, são os compostos aromáticos, benzeno, tolueno, etilbenzeno e xilenos, que aparecem frequentemente associados entre si e que por esse motivo assumem habitualmente a designação de BTEX (18,22). A sua toxicidade prende-se com o facto de serem altamente voláteis e bons solventes lipofílicos, sendo bem absorvidos pelo organismo e distribuídos até aos tecidos adiposos e tecidos altamente vascularizados (22).

Estes compostos tem como principal características o seu baixo ponto de ebulição, motivo pelo qual se evaporam facilmente à temperatura ambiente, sendo extremamente voláteis (22). A WHO definiu os COVs como uma vasta gama de compostos orgânicos cujo ponto de ebulição se situava entre 50 e 260°C, propriedade que determina a sua rápida transição para o estado gasoso (18). São provenientes tanto de fontes naturais como sendo plantas, emissões metabólicas de alguns microorganismos e ruminantes, como de fontes antropogénicas, como a queima de combustíveis de fósseis, tintas, madeiras processadas, produtores de limpeza, imobiliário novo, revestimentos decorativos, papéis de parede, desinfectantes, ambientadores, perfumes, lacas entre outros (18,42). Os aerocontaminantes provenientes de ambientes internos parecem ser os que contribuem de forma mais significativa para a emissão de COVs (12,42).

O efeito mais comum resultante da exposição a COVs prende-se com irritação das mucosas das vias aéreas superiores, no entanto sabe-se que a exposição ocorre normalmente de forma simultânea a vários compostos, tanto voláteis como não voláteis, facto que pode potenciar os seus efeitos nocivos (22). A exposição ainda que a níveis baixos de formaldeído e outros COVs tem potentes efeitos irritativos cutâneos e respiratórios, podendo inclusive induzir resposta imunológica mediada Th2 mais proeminente (18). Estes compostos podem actuar ainda com haptenos, desempenhando um papel adjuvante na resposta imunoalérgica a

alergénios e vírus, facto que pode contribuir para o agravamento de patologia já existente, e para o aparecimento de novos casos alérgicos (41). Estudos em animais demonstraram ainda que a exposição a COVs está associada a um aumento da produção de citocinas inflamatórias, redução da produção de IL2 e INF- δ , e ainda hiperreactividade brônquica, infiltração eosinofílica, aumento da produção IgE e stress oxidativo (18,43).

A exposição do ser humano a estes produtos pode ocorrer através da inalação de ar contaminado em actividades ao ar livre, predominantemente nos meses de Verão, uma vez que tanto as radiações solares como as altas temperaturas favorecem reacções que levam ao aparecimento de smog, do qual os COVs são parte integrante (22). No entanto, sabemos que a maior exposição ocorre no ar interior habitacional, devido à abundância de produtos emissores destes compostos, facto favorecido pela crescente tendência em sociedades modernas para a construção de casas com melhor isolamento (42).

Desta forma seria de esperar que as faixas etárias mais afectadas sejam crianças e mulheres por despendem mais tempo no interior que no exterior. A evidência científica revela dados algo contrários, com estudos afirmando uma associação entre exposição a COVs e incidência de patologia alérgica, e estudos negando esta associação (18). Estudos anteriores realizados em modelos animais revelaram que exposição a COVs em particular durante a gravidez, influenciavam a resposta imunitária do recém-nascido, promovendo uma resposta Th2 e determinando uma maior susceptibilidade para indução de asma (42). Esta associação entre exposição a COVs e aumento do aparecimento de novos casos alérgicos concretamente asmáticos, bem como o agravamento da patologia já existente tem vindo a ser denotado, ainda que os dados revelados por esses estudos sejam escassos e algo inconclusivos (42). Verificou-se ainda que compostos aromáticos como o tolueno e benzeno, bem como as cetonas, condicionavam uma diminuição da função pulmonar e dos débitos respiratórios bem como hiperreactividade brônquica (22).

Em estudos mais recentes de exposição controlada de humanos a COVs foi possível verificar um aumento dos sintomas de dificuldade respiratória superior e inferior, bem como diminuição da função pulmonar em indivíduos atópicos e aumento de polimorfonucleares no aspirado broncoalveolar (18). Um estudo de caso realizado em adultos na Suécia revelou que a exposição a COVs no quarto ou sala estava relacionada com dispneia nocturna, o mesmo se verificou num estudo longitudinal em França em que constatou uma associação entre exposição a concentrações aumentadas de COVs e risco aumentado de asma corrente e rinite alérgica (18). Num estudo experimental realizado em murinos expostos a um soalho de PVC, revelou uma associação positiva entre exposição a COVs provenientes do soalho e alteração da maturação de células dendríticas através da alteração da produção de IL2 e INF δ , contribuindo para aumentar a resposta imunoalérgica no sentido da preponderância Th2, bem como aumento do stress oxidativo no pulmão constituindo assim um factor de risco para o desenvolvimento de patologias alérgicas, como a asma (42,43).

Em suma a grande maioria dos estudos realizados de carácter observacional, com enfoque especial nos compostos aromáticos e o formaldeído, reportam o mesmo número de estudos evidenciando uma associação entre exposição a COVs e aumento dos efeitos adversos nomeadamente aumento da patologia asmática e alérgica, e estudos negando essa associação, apesar do risco moderado de viés (42). Noutra análise transversal realizada em adultos expostos a COVs não foi possível estabelecer uma associação com asma e rinite alérgica, por outro lado um estudo realizado na polónia em adultos a residir em habitações com elevadas concentrações de COVs, apresentou uma associação positiva com níveis mais altos de prevalência de asma e outras patologias alérgicas (18). Apesar de haver tendências positivas a relacionar exposição a estes compostos e aumento da incidência de novos casos e asma, tanto em crianças como adultos (18,41), a heterogeneidade dos resultados apresentados remete nos para o facto de esta exposição não ser provavelmente um factor de risco major para o

aparecimento destas patologias (18,42).

Não existe ainda evidência científica concreta que nos permita excluir o efeito da exposição a COVs na saúde humana, nomeadamente a sua associação com patologia asmática e alérgica (42). A heterogeneidade verificada devido ao facto de a maioria dos estudos existentes serem de carácter observacional, apresentarem risco substancial de enviesamento, não terem em conta variáveis de confundimento, como exposição conjunta com outros poluentes e não possuírem formas de medição da exposição a estes compostos rigorosas e padronizadas, impedem nos de traçar uma conclusão definitiva (18). Motivo pelo qual é vital continuar a investigação no sentido de desenvolver estudos mais fidedignos e rigorosos (12,18,41,42,44).

4. Estudos globais de associação entre poluição ambiental e asma

Tem sido proposto que os gases provenientes da queima de combustíveis fósseis, também conhecidos como TRAP, estejam associados a um aumento da incidência de casos de asma (1,5,9,12). Ainda que a evidência científica actual demonstre resultados algo conflituosos, alguns estudos recentes tem revelado um aumento da prevalência e incidência de novos casos de patologia alérgica nomeadamente asma, em populações residentes junto de estradas com grande intensidade de tráfego automóvel (3,7).

Um estudo realizado no este do Texas, com o objectivo de avaliar os efeitos da poluição ambiental na prevalência de asma em diferente grupos populacionais, constatou variações significativas entre os coeficientes de correlação para diferentes grupos populacionais, e embora os resultados demonstrem uma associação positiva entre PM2.5 e as taxas de alta hospitalar asmáticas, embora esta correlação não tenha atingido significância estatística na maioria dos grupos (11). A amostra foi categorizada por idade, sexo e etnia, e utilizou tecnologia geoespacial (GIS) e valores médios de concentrações de PM2.5 e O3

proveniente de estações monitorização em diferentes quadrimestres, para simular a exposição a estes compostos. Por outro lado os níveis de ozono foram negativamente associados com casos de asma na grande maioria dos grupos avaliados (11). Este estudo também apresenta um componente de investigação da sazonalidade da exposição de modo a investigar o seu possível efeito nesta interacção, onde se observou significância estatística de nível de evidência 1 de concordância com a época sazonal para todos os grupos analisados, excepto na população hispânicos (11).

Estudos coorte realizados em crianças e adultos asmáticos que incidiram sobre os efeitos da exposição de curta duração à poluição ambiental, estabeleceram uma ligação com o aparecimento de sintomas asmáticos, situação mais evidente em crianças com patologia alérgica (1). Verificou-se ainda que exposição de longa duração a poluição ambiental estava associada a casos de asma mal controlada e diminuição de função pulmonar tanto em crianças como adultos (1). Embora vários estudos sugira uma possível associação entre prevalência de casos asmáticos e exposição a PM exterior, esta evidência não tem sido estatisticamente consistente (1,7). Outros poluentes foram também associados com a patologia asmática com diferentes graus de evidência científica, por exemplo, uma hora de exposição a 0.12 ppm de ozono troposférico demonstrou causar uma diminuição no limiar de provocação alérgico, que se torna duas vezes inferior, causando broncoconstrição precoce em asmáticos (4). De igual modo verificou que o NO₂ pode induzir inflamação pulmonar para valores de exposição superiores a 0.6 ppm em asmáticos e indivíduos com DPOC, contudo subgrupos mais sensíveis podem responder a valores superiores a 0.2 ppm (4). Crianças expostas a NO₂ têm mais sintomas respiratórios como sibilância, dispneia e sintomas nocturnos, quadro compatível com manifestações asmáticas (3) Simultaneamente vários estudos tem sugerido aumento da incidência e prevalência de novos casos de asma com exposição a NO₂, afirmação suportada por estudos em animais e estudos de exposição controlada tanto em

adultos saudáveis como asmáticos, em que se pode constatar na grande maioria aumento do componente neutrofílico bem como dominância do padrão de resposta imunológica TH17 e Th2 (1). Em termos de exposição a DEPs os estudos realizados ainda que tenham revelado resultados inconsistentes relativamente aos seus efeitos, foi possível constatar em alguns casos resultado de stress oxidativo, hiperreactividade brônquica, infiltrado eosinofílico marcado e estimulação no sentido da dominância do fenótipo de resposta Th2 e T17 (1).

Um estudo de revisão sistemática, que analisou artigos referentes a factores de risco relacionado com patologia asmática publicados em 2011, identificou uma associação entre exposição a poluição TRAP e inflamação brônquica, comprovado pelos valores de FeNO obtidos, tanto em indivíduos sem patologia, como em indivíduos com asma, que por este motivo apresentavam mau controlo da patologia (7).

Um estudo de série temporal realizado em Niğde, um centro administrativo da Turquia que é alvo de particular interesse e estudo, não só pelo rápido crescimento mas também pela sua particular localização geográfica, constatou uma associação entre as concentrações de PM10 e SO2 e os casos de asma nessa cidade. Foi possível observar uma associação positiva com significância estatística entre exposição a níveis prejudiciais de SO2 e homens com patologia asmática e idades compreendidas entre os 25 e 44 anos, e também para homens asmáticos entre os 45 e os 64 anos. A mesma correlação foi também verificada entre concentrações prejudiciais de SO2 e mulheres entre os 45 e os 64 anos (2). Foi ainda possível estabelecer que os novos casos de asma reportados podiam ser mantidos em valores na ordem dos 300 casos/mês se as concentrações ambientais de PM10 e SO2 fossem mantidas abaixo dos 10µg/m³. Comprovou-se assim que concentrações de SO2 entre 20-25 µg/m³ correspondiam ao valor crítico de afecção dos casos de asma (2). De forma similar, um estudo do tipo regressão linear multivariada, realizado em Izmir na Turquia entre 2007 e 2010, revelou uma associação positiva estaticamente significativa entre a exposição a níveis aumentados de SO2

e PM10 e o aumento do número de casos asmáticos (10). Este estudo conclui ainda que um aumento de $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ nos níveis ambientais de SO_2 , causava aproximadamente 44.2 novos casos asmáticos, o mesmo acontecia com os níveis ambientais de PM10 cujo aumento de concentração de $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ causava aproximadamente 28.2 novos casos asmáticos, uma vez que as restantes variáveis eram uniformizadas (10).

Foi também realizado a nível nacional em vários municípios dos Estados Unidos, um estudo onde se explorou a associação entre a exposição a poluição ambiental e o risco de desenvolver asma, bem como a sua associação com o clima sazonal, enquanto simultaneamente se controlaram outros factores de risco asmáticos individuais. Para tal foi usado um modelo de regressão logística multinivelado com dois modelos de estudos, um modelo de análise de co-poluentes e um modelo de análise de poluente único, onde avaliou a exposição a O_3 e PM2.5 (16). As populações foram ainda categorizadas em 4 tipos de acordo com a prevalência asmática da área residencial e ainda de acordo com o local de residência: assim temos dentro de áreas metropolitanas de relevância estatísticas o centro da cidade, os subúrbios divididos em círculo interno e externo e ainda em áreas não metropolitanas. No modelo de co-poluentes que acedeu tanto a níveis de O_3 como PM2.5 foi possível estabelecer-se que populações residentes no círculo interno dos subúrbios apresentavam maior risco de asma, no entanto, residentes em áreas não metropolitanas tinham risco asmático ainda maior que as restantes aéreas (16). No que refere a este modelo o ozono foi associado de forma estatisticamente significativa com o risco asmático, contrariamente aos níveis de PM2.5 que não atingiu significância estatística, facto que se manteve após aplicação do modelo de poluente único. Após estudo ainda mais rigoroso relativamente a áreas específicas, poluentes existentes e risco asmáticos, foi possível verificar uma associação entre PM2.5 e risco asmático unicamente para residentes no centro de cidades em áreas metropolitanas de relevância estatísticas ou no círculo externo dos subúrbios (16).

De referir ainda um estudo coorte prospectivo de grande dimensão realizado recentemente em mais de 50.000 mulheres nos EUA, que teve como critérios de inclusão a presença de história familiar de pelo menos uma irmã com cancro de mama e ausência de patologia asmática de base (24). Neste estudo foi analisada a exposição a PM2.5 e NO2 e a sua relação com o aumento de casos asmáticos nessa população, obteve uma associação positiva, embora não estatisticamente significativa, relativamente ao papel da exposição a poluição ambiental como factor de risco para o desenvolvimento de novos casos asmáticos em indivíduos previamente assintomáticos, e para o desenvolvimento de pieira. Verificou-se uma associação significativamente estatística entre PM2.5 e incidência de pieira, bem como para o NO2 e pieira em não fumadores ou antigos fumadores, embora mais fraca em termos de significância estatística. Um efeito semelhante em termos de tamanho para a exposição a NO2 e PM2.5 na incidência de novos casos asmáticos foi também encontrado (24).

5. Poluição ambiental e incidência de asma

Tendo em conta que a evidência científica existente não fornece dados conclusivos, muito devido à falta de poder estatístico da maioria dos estudos, recentemente foi realizado o maior estudo prospectivo da actualidade com base em seis estudos coortes prévios realizados na Europa, cujo objectivo foi averiguar a possível existência de uma associação entre exposição a TRAP e aumento da incidência de casos asmáticos (17). Assim, o estudo ESCAPE (*european study of cohorts for air pollution*) desenvolveu pela primeira vez, um estudo em grande escala, com recurso a medições padronizadas e modelos de exposição individual a TRAP, que seguiu num processo de follow up durante 10 anos mais de 23 000 adultos, identificou dados fortemente sugestivos entre a exposição a TRAP e aumento da incidência de casos asmáticos na população adulta, com um total de 1257 casos asmáticos (17).

De igual modo, um artigo de revisão que abordou todos os estudos realizados até Junho de 2011, sobre o papel da exposição a poluição ambiental no desenvolvimento de asma no adulto, revelou resultados sobreponíveis com outros estudos mais recentes (8). Este estudo analisou sete publicações, que incluíam um estudo caso-controlo e seis estudos coortes, que utilizaram marcadores locais de exposição como o NO₂ ou PM e modelos de dispersão para caracterizar a exposição de longa duração, com excepção de um estudo (8). O estudo mais antigo é referente a uma coorte prospectiva realizada numa população de não fumadores Californianos, AHSMOG (*adventist health and smog study*), revelou uma associação entre exposição de longa duração a poluição ambiental, nomeadamente exposição a concentrações nefastas de ozono durante 8 horas, e aumento da incidência de asma em homens (8). Também um estudo caso-controlo realizado numa população de Lulea na Suécia, que utilizou como medida de exposição a TRAP medidas de NO₂ externas e volume de automóveis em estradas junto da área residencial, revelou uma associação, sem significância estatística, entre viver junto de uma estrada com grande intensidade de tráfego e aumento da incidência de asma (8). Outro estudo analisado, RHINE (*Respiratory health in Northern Europe*), referente a uma coorte prospectiva em três cidades suecas, constatou também uma associação mas desta vez significativa, entre viver junto de uma estrada com grande intensidade de tráfego, até 50 metros, e exposição a NO₂, com aumento de 10 µg/m³, e aumento da incidência de asma nos adultos (8). De referir também um estudo, ECRHS (*European community respiratory health survey*), que foi utilizado de base para três estudos distintos, onde se analisou a incidência de asma, utilizando diferentes definições de asma. O primeiro, um estudo coorte prospectivo realizado em 17 cidades de 7 países europeus, verificou que a exposição a NO₂ se associava com aumento da incidência de asma em adultos. O segundo, também um estudo coorte prospectivo realizado em 17 cidades de 7 países europeus, verificou também uma associação entre exposição a NO₂ e scores compatíveis com asma, outra maneira de objectivar a

incidência de asma, mais acentuada em não fumadores. O último, um estudo coorte prospectivo realizado em 13 cidades de 6 países europeus, e que teve em conta interacção da poluição ambiental com os genes, revelou uma interacção significativa entre NQO1 rs2917666 e exposição a NO₂, relacionada com aparecimento de novos casos asmáticos (8). Finalmente de referir ainda, um estudo coorte prospectivo realizado em 8 áreas do território Suíço, SAPALDIA (*swiss cohort study on air pollution and lung and heart disease in adults*), onde se verificou que a exposição durante 11 anos a concentrações elevadas de PM₁₀ no exterior, de 10µg/m³, se associava de forma estatisticamente significativa com aumento da incidência de asma entre não fumadores (8).

A análise dos diferentes estudos que abordam esta temática é particularmente difícil, pela existência de vários factores de enviesamento que podem contribuir para explicar a heterogeneidade dos resultados encontrados. Um dos primeiros pontos diz respeito às variadas definições de asma consideradas (8), não existe uma definição universalmente utilizada, e por vezes dentro do mesmo estudo são utilizadas várias definições de modo a otimizar resultados, como por exemplo o diagnóstico médico de asma, ou aparecimento de sintomatologia asmática nos últimos doze meses, como sibilância, dispneia, aperto torácico, dispneia em repouso ou ainda despertares nocturnos (10,15). É também difícil estabelecer o momento em que um indivíduo adulto previamente saudável desenvolve patologia asmática, bem como excluir que não haja subclínicamente patologia de base. Implicando que estabelecimento da doença corresponda na realidade a uma exacerbação asmática e não ao desenvolvimento da patologia em si (6,15). Como referido anteriormente, a patologia asmática apresenta um largo espectro de fenótipos com diferentes características imunopatológicas, é necessário desenvolver uma melhor compreensão de cada um destes tipos para permitir a realização de estudos mais específicos, mais dirigidos e mais fidedignos (6,9,15). Adicionalmente muitos dos estudos realizados estão dependentes da notificação

activa por parte da população em estudo, acerca do aparecimento de sintomas asmáticos ou inclusive de diagnóstico médico recente de asma (10), para intuir sobre incidência de novos casos asmáticos. Outros estudos utilizam questionários pouco específicos, não uniformizados, para avaliar o aparecimento de sintomas asmáticos e aparecimento de novos casos asmáticos (9).

Outro problema surge no momento de avaliar e quantificar a exposição individual à poluição ambiental da amostra ou população em estudo. O acesso a dados concretos torna-se difícil, não só pela escassez de informação na hora de avaliar a exposição a poluentes ambientais, mas também pela ausência de uma base de dados centralizada (11). Por exemplo três estudos coorte prospectivos realizados na actualidade utilizaram dados provenientes do mesmo estudo, o ECRHS (8). Outros factores como sendo a má distribuição geográfica de estações de monitorização fracamente insuficientes (7,8), determinam a necessidade de recurso a modelos de regressão logística para extrapolar exposição a valores concretos, bem como a utilização de modelos de dispersão geoespaciais (11). A maioria dos estudos utiliza apenas alguns poluentes como indicadores de exposição a poluição, sendo os resultados posteriormente adaptados a modelos de multipoluentes mais realistas, de modo a extrapolar resultados (24). Relativamente às populações a residir junto de estradas com grande intensidade de tráfego, a maioria dos estudos realizados atribuem um grau de exposição de acordo com a distância em metros da residência à via automóvel em estudo. Estas estradas são classificadas relativamente à intensidade de tráfego de acordo com o número de veículos que transitam diariamente, sem no entanto concretizar valores de exposição (9). Estudos limitados a uma área geográfica muito restrita, com períodos de *follow up* curtos são também um factor limitante (7,12).

Relativamente à evidência científica que aborda a temática da exposição à poluição TRAP, algumas linhas de pensamento foram delineadas no passado (9). Um estudo realizado

pelo COMEAP estabeleceu as seguintes conclusões: dentro da mesma comunidade, a residir em diferentes áreas do mesmo local, não parece haver diferenças em termos de incidência de asma em relação com os níveis de poluição. A evidência sugere um possível efeito causal entre exposição a TRAP e indução de casos asmáticos, em particular em indivíduos a residir junto de estradas com grande intensidade de tráfego automóvel. A análise dos mecanismos de indução asmática após exposição a poluição ambiental, permitiram admitir um possível papel causal, no entanto, este efeito parece ter impacto inferior quando comparado com outros factores de risco individuais (9). Tendo de base estas constatações, foi realizado um estudo de revisão que incluiu duas meta-análises, que afirmou conclusões em tudo semelhantes com o COMEAP e o *Health effects Institute*, a hipótese de a poluição ambiental exercer um papel indutor de novos casos de asma é plausível, no entanto a evidencia científica existente é anda limitada.

IV. Conclusão

Após análise e recolha da evidência científica actual, somos confrontados com a existência de escassos estudos, com grande heterogeneidade entre si. Relativamente ao papel da poluição ambiental nas agudizações asmáticas, e na prevalência aumentada de patologia asmática, sabemos que esta associação há muito que se encontra bem estabelecida, como é possível constatar pelos estudos referidos neste artigo (4,7,15,28,32,35,37). Existe uma clara associação, objectivada cientificamente através de aumento de marcadores inflamatórios, índices de função pulmonar, taxas de hospitalizações, entre outros parâmetros (15,19,23,26,28,29,32,34–37).

Podemos ainda inferir, sobre o possível papel indutor da poluição ambiental exterior no aparecimento de novos casos asmáticos na idade adulta (1,7–10,12). É possível estabelecer uma associação positiva, particularmente em populações residentes nas imediações de

estradas com elevada intensidade de tráfego automóvel, no entanto, uma conclusão definitiva não pode ser afirmada (9,11,16). É necessária a realização de mais estudos, com métodos mais objectivos e rigorosos de avaliação da exposição individual a poluição, que tenham em consideração a exposição diária residencial, ocupacional e lúdica, de modo a diminuir factores de enviesamento. É também vital, uma melhor caracterização e compreensão dos vários fenótipos asmáticos, bem como a definição de um conceito universal de asma a utilizar de forma padronizada em futuros estudos (8,17). O desenvolvimento de megacoortes prospectivas com largos períodos de *follow-up*, constitui o elemento chave para que no futuro seja possível estabelecer uma conclusão definitiva (8,10,17,24).

Bibliografia

1. Guarnieri M, Balmes JR. Asthma 1 Outdoor air pollution and asthma. *Lancet*. 2014;383(9928):1581–92.
2. Kara E, Özdilek HG. Ambient air quality and asthma cases in Niğde , Turkey. *Environ Sci Pollut Res*. 2013;20(6):4225–34.
3. Chen C, Guo YL, Hospital NTU. Asthma : Environmental Risk Factors. 2011;238–46.
4. Kim KH, Jahan SA, Kabir E. A review on human health perspective of air pollution with respect to allergies and asthma. *Environ Int*. 2013;59:41–52.
5. Crinnion WJ. Do environmental toxicants contribute to allergy and asthma? *Altern Med Rev*. 2012;17(1):6–18.
6. Lindgren A, Stroh E, Nihlén U, Montnémary P, Axmon A, Jakobsson K. Traffic exposure associated with allergic asthma and allergic rhinitis in adults . A cross-sectional study in southern Sweden. 2009;10:1–10.
7. Antó JM. Recent Advances in the Epidemiologic Investigation of Risk Factors for Asthma : A Review of the 2011 Literature. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2012;12(3):192–

- 200.
8. Jacquemin B, Ph D, Schikowski T, Ph D, Carsin AE, Hansell A, et al. The Role of Air Pollution in Adult-Onset Asthma : A Review of the Current Evidence. *Semin Respir Crit Care Med* THIEME. 2012;33(6):606–19.
 9. Gowers AM, Cullinan P, Ayres JG, Anderson HR, Strachan DP, Holgate ST, et al. Does outdoor air pollution induce new cases of asthma? Biological plausibility and evidence; A review. *Respirology*. 2012;17(6):887–98.
 10. Ozcan NS, Cubukcu KM. Evaluation of Air Pollution Effects on Asthma Disease : The case of Izmir. *Procedia - Soc Behav Sci*. 2015;202(December 2014):448–55.
 11. Gorai AK, Tchounwou PB, Tuluri F. Association between Ambient Air Pollution and Asthma Prevalence in Different Population Groups Residing in Eastern Texas , USA. *Int J Environ Res Public Heal*. 2016;13(4):2–17.
 12. Moual N Le, Jacquemin B, Varraso R, Dumas O, Kauffmann F, Nadif R, et al. Environment and asthma in adults. *Presse Med*. 2013;42(9):e317–33.
 13. Nijs SB De, Venekamp LN, Bel EH. Adult-onset asthma : is it really different ? *Eur Respir Rev*. 2013;22(127):44–52.
 14. Alexis NE, Carlsten C. Interplay of air pollution and asthma immunopathogenesis: A focused review of diesel exhaust and ozone Neil. *Int Immunopharmacol*. 2014;23(1):347–55.
 15. Hu ZW, Zhao YN, Cheng Y, Guo CY, Wang X, Li N, et al. Living near a Major Road in Beijing : Association with Lower Lung Function , Airway Acidification , and Chronic Cough. 2016;129(18):2184–90.
 16. Li T, Lin G. Examining the role of location-specific associations between ambient air pollutants and adult asthma in the United States. *Health Place*. 2014;25:26–33.
 17. Pollution AA. Ambient Air Pollution and Adult Asthma Incidence in Six European

- Cohorts (ESCAPE). 2015;123(6):613–21.
18. Tagiyeva N, Sheikh A, Sheikh A. Domestic exposure to volatile organic compounds in relation to asthma and allergy in children and adults. *Expert Rev Clin Immunol.* 2014;10(12):1611–39.
 19. Laumbach RJ, Kipen HM. Respiratory health effects of air pollution: Update on biomass smoke and traffic pollution. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(1):3–11.
 20. Saud K. The Saudi initiative for asthma – 2012 update : Guidelines for the diagnosis and management of asthma in adults. 2016;7(4):175–204.
 21. Martinez FD, Vercelli D. Asthma. 2013;382(382 (9901)):1360–72.
 22. Todo-Bom A. Asma. 1º edição. Lidel-edições Técnicas, editor. 2016. 45-54; 219-232 p.
 23. Zheng X, Ding H, Jiang L, Chen S, Zheng J, Qiu M. Association between Air Pollutants and Asthma Emergency Room Visits and Hospital Admissions in Time Series Studies : A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015;(10 (9)):1–24.
 24. Air A, Exposure P. Ambient Air Pollution Exposure and Incident Adult Asthma in a Nationwide Cohort of U . S . Women. 2014;190(8):914–21.
 25. Burdon J. Adult-onset asthma. 2015;44(8):554–7.
 26. Yoda Y, Otani N, Sakurai S, Shima M. Acute Effects of Summer Air Pollution on Pulmonary Function and Airway In fl ammation in Healthy Young Women. 2014;24(4):312–20.
 27. Bui DSON, Burgess JOHNA, Matheson MEC, Erbas BI, Perret JE, Morrison ST, et al. Ambient wood smoke , traffic pollution and adult asthma prevalence and severity. *Off J Asian Soc Respirol.* 2013;18(7):1101–7.
 28. Andersen ZJ, Bønnelykke K, Hvidberg M, Jensen SS, Ketzel M, Loft S, et al. Long-

- term exposure to air pollution and asthma hospitalisations in older adults : a cohort study. *BJM thorax*. 2012;67(2):6–11.
29. Modig L, Dahgam S, Olsson D, Nyberg F, Wass K. Short-Term Exposure to Ozone and Levels of Exhaled Nitric Oxide. 2014;25(1):79–87.
 30. Behndig AF, Shanmuganathan K, Whitmarsh L, Stenfors N, Brown JL, Frew AJ, et al. Effects of controlled diesel exhaust exposure on apoptosis and proliferation markers in bronchial epithelium – an in vivo bronchoscopy study on asthmatics , rhinitics and healthy subjects. *BMC Pulm Med*. 2015;15(1):1–9.
 31. Sa-sousa A, Morais-almeida M, Azevedo LF, Carvalho R, Jacinto T, Todo-bom A. Prevalence of asthma in Portugal - The Portuguese National Asthma Survey. *Clin Transl Allergy*. 2012;2(15):1–12.
 32. Manuscript A. Traffic-related air pollutants and exhaled markers of airway inflammation and oxidative stress in New York City adolescents. *Environ Res*. 2014;121:71–8.
 33. Chaudhuri N, Jary H, Lea S, Khan N, Piddock KC, Dockrell DH, et al. Diesel Exhaust Particle Exposure In Vitro Alters Monocyte Differentiation and Function. *PLoS One*. 2012;7(12):1–12.
 34. The effects of air pollution on asthma hospital admissions in Adelaide , South Australia , 2003 – 2013 : time-series and case – crossover analyses *Experimental Allergy*. 2016;1–15.
 35. Vossoughi M, Schikowski T, Vierkötter A, Sugiri D, Hoffmann B, Teichert T, et al. Air pollution and subclinical airway inflammation in the SALIA cohort study. *Immun Ageing*. 2014;11(1):1–10.
 36. Carlsen HK, Modig L, Levinsson A, Kim J, Toren K, Nyberg F, et al. Exposure to traffic and lung function in adults : a general population cohort study. *BMJ Open*.

- 2015;5(6):1–8.
37. Fernandez R, Ariza M, Iscar M, Martinez C. Impact of Environmental Air Pollutants on Disease Control in Asmathic Patients. *Lung*. 2015;193(2):195–8.
 38. Kauffmann F, Pin I, Moual N Le, Just J, Nadif R, Bousquet J, et al. Air pollution and asthma control in the Epidemiological study on the Genetics and Environment of Asthma. *J Epidemiol Community Heal*. 2012;66(9):796–802.
 39. Peled R. Air pollution exposure: Who is at high risk? *Atmos Environ*. 2011;45(10):1781–5.
 40. Bowatte G, Lodge CJ, Lowe AJ, Erbas B, Dennekamp M, Marks GB, et al. Do Variants in GSTs Modify the Association between Traffic Air Pollution and Asthma in Adolescence? *Int J Mol Sci*. 2016;17(4):1–13.
 41. Ayres JG, Forastiere F, Heinrich J. Respiratory health and indoor air pollutants based on quantitative exposure assessments. 2012;40(4):1033–45.
 42. Nurmatov UB, Tagiyeva N, Semple S, Devereux G. Volatile organic compounds and risk of asthma and allergy: a systematic review. *Eur Respir Rev*. 2015;24(135):92–101.
 43. Bo A, Kohajda T, Mo I, Von M, Bo U, Simon JC, et al. Volatile Organic Compounds Enhance Allergic Airway Inflammation in an Experimental Mouse Model. *PLoS One*. 2012;7(7):1–14.
 44. Mészáros DE, Burgess JOHN, Walters EHA, Johns DA, Markos JA, Giles GR, et al. Domestic airborne pollutants and asthma and respiratory symptoms in middle age. *Respir Med*. 2014;19:411–8.