

POLUIÇÃO ATMOSFÉRICA RELACIONADA ÀS DOENÇAS RESPIRATÓRIAS: Abordagem de abrangência em prol da prática clínica

Raísa Laisner FREGONEZI^{1*}
João Carlos Bicego Gomes RIBEIRO²
José Ribamar Moura SIMEÃO³
Túlio Oliva CARVALHO⁴
Laura Ferreira de Rezende FRANCO⁵

¹⁻⁴Discentes.

⁵Mestre e Doutora pela Faculdade de Ciências Médicas UNICAMP e pós-doutora pela UNESP. laura@fae.br

* raisa.fregonezi@hotmail.com

Recebido em: 03/03/2015 - Aprovado em: 02/07/2015 - Disponibilizado em: 15/07/2015

RESUMO

A urbanização e outras atividades humanas como a indústria, os transportes e até mesmo a agropecuária de forma mal planejada vêm causando grandes impactos ambientais, especialmente na atmosfera. As grandes quantidades de gases poluentes que são liberadas no ar podem acarretar problemas respiratórios para a população humana exposta a esses poluentes. Desenvolveu-se um estudo de revisão correlacionando o impacto respiratório causado por alguns poluentes na atmosfera terrestre. A hipótese, embasada em artigos científicos, diz respeito à grande quantidade de gases e outras substâncias lançadas pelo homem no ar, que podem trazer patologias associadas ao sistema respiratório humano. O trabalho em questão foi feito mediante a seleção e análise de alguns artigos e estudos coerentes com o tema escolhido, os quais foram encontrados nas bases de dados PubMed, Lilacs e Scielo. Foram comparadas as diversas populações e as substâncias poluentes apresentadas, além de ter sido observado que a exposição a uma atmosfera com alguns tipos de poluentes tais como: ácido sulfúrico, ozônio, dióxido de enxofre, e metacolina, gera o aparecimento de patologias respiratórias, como a reação alérgica e a asma. Ficou evidenciado que o lançamento dos poluidores na atmosfera aumenta a poluição do ar, que se encontra intimamente relacionada com o aparecimento das doenças respiratórias.

Palavras-chave: AR. POLUIÇÃO. RESPIRATÓRIO. ALERGIA. ASMA.

AIR POLLUTION RELATED TO RESPIRATORY DISEASES: A comprehensive approach to clinical practice

ABSTRACT

Urbanization and other human activities such as industry, transport and even poorly planned form of agriculture are causing major environmental impacts, especially in the atmosphere. Large amounts of pollutants, which are released in the air can cause respiratory problems for the human population exposed to these pollutants. We developed a review study correlating the respiratory impact of some pollutants in the atmosphere. The hypothesis grounded in scientific articles reputed concerns as the large amount of gases and other substances released by man into the air, can bring diseases associated with human respiratory system. The work in question was made by the selection and analysis of some articles and studies consistent with the chosen theme, which were found in the databases PubMed, Lilacs and Scielo. The various population and presented polluting substances were compared, and it has been confirmed by tests that exposure to an atmosphere with some types of pollutants such as sulfuric acid, ozone, sulfur dioxide, and methacholine generates the onset of respiratory diseases such as asthma and allergic reaction. It was demonstrated that with the release of pollutants in the atmosphere, there is an increased in air pollution that is closely linked to an outbreak of respiratory diseases.

Keywords: AIR. POLLUTION. RESPIRATORY. ALLERGY. ASTHMA.

INTRODUÇÃO

Este estudo está orientado para a prática da clínica médica, como um facilitador na busca por informações sobre a associação entre patologias respiratórias e poluição do ar, e se faz cada vez mais relevante por conta dos altos índices de poluição e decorrentes internações (Hernandez-Cadena, 2000) por problemas de saúde (Albuquerque de Castro, 2007) observadas nos últimos anos. Cabe ressaltar que sobre este tema ainda existem questões em aberto, que necessitam de maior aprofundamento e comprovação através de experimentos, como é o caso das inferências obtidas nos trabalhos de Schram-Bijkerk (2006), as quais não acordam com os trabalhos científicos anteriores que demonstram uma relação dose-resposta linear, enquanto os de Bijkerk demonstraram, com fatores que ainda precisam ser melhor estudados, uma relação em forma de sino. No entanto, são também perceptíveis algumas constatações presentes em grande parcela dos artigos e já fortemente fundamentadas, como a atopía (Castro, 2002), a susceptibilidade da população urbana às alergias respiratórias em detrimento da população rural, muito menos sensibilizada pelos alérgenos em decorrência do maior contato com os mesmos (Martinez, 1994), ordem de nascimento, alérgenos sazonais (Sunyer, 1997) e grau de obstrução brônquica (Utell, 1994). Todos estes fatores convergem para os testes experimentais em

favor do aprimoramento das técnicas em prol de descobertas que estão longe de serem finalizadas, a respeito deste campo tão abrangente e, simultaneamente, minucioso, o das alergias respiratórias.

MÉTODO

Foram analisados nove artigos, nas bases de dados PubMed, Lilacs e Scielo. Para viabilizar a pesquisa, utilizaram-se as seguintes palavras-chaves: AR, POLUIÇÃO, RESPIRATÓRIO, ALERGIA, ASMA, combinadas aleatoriamente. Dessa maneira, foram selecionados artigos no período de 1988 a 2007, que atendessem aos objetivos propostos por este estudo. Nos diferentes artigos foram encontrados os métodos: questionário simples e curto para análise, exposição ao ácido sulfúrico e ao ozônio, exposição ao dióxido de enxofre, espirometria e testes com metacolina, históricos e prontuários de pacientes, históricos de pacientes que foram a óbito por doenças respiratórias e sensibilização avaliada pela medição de alérgeno específico e contra ácaros.

RESULTADOS

A tabela abaixo objetiva relacionar a análise dos diferentes resultados encontrados com respectivos fatores associados à poluição

atmosférica e aos agravantes das patologias

respiratórias.

Tabela I - Descrição dos artigos selecionados nas bases de dados PubMed, Lilacs e Scielo, quanto aos autores, ao desenho de estudo, métodos, resultados e explicações para as inferências.

AUTOR/ANO	DESENHO DE ESTUDO	TAMANHO AMOSTRAL / DIVISÃO DOS GRUPOS	INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS	RESULTADOS DE ENCONTRADOS	POSSIVEL EXPLICAÇÃO PARA OS RESULTADOS ENCONTRADOS
Sunyer et al 1997	Estudo de prevalência	de 2646 sujeitos responderam um questionário respiratório e destes, 1797 participaram de um desafio bronquial. A escolha foi através de amostra randomizada da população entre 20 e 44 anos em 5 áreas da Espanha.	Foi desenvolvido um questionário simples e curto para análise respiratória via e-mail e telefone. Na segunda fase, 20% dos sujeitos foram selecionados para o desafio de inalação de metacolina.	Participantes do desafio diferem significativamente em área e sexo comparado com outros somente entrevistados. A prevalência da asma começa a aumentar a partir dos 15 anos. A forte associação entre atopia e asma parental com asma recorrente foi confirmada.	Asma é mais frequente em pessoas de idade superior a 15 anos e também aos sujeitos que possuem a doença em suas famílias.
Castro et al 2002	Estudo transversal	Estudo comparativo entre dois grupos de 40 alunos de escolas públicas, uma em São Paulo e outra em Atibaia, com média de idade de doze anos.	A análise estatística foi realizada com o teste do Qui-quadrado e Mann-Whitney, considerando-se como significantes os valores de $p < 0,05$.	Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas para os sintomas pesquisados entre os grupos, que também mostraram-se homogêneos em relação aos antecedentes pessoais e familiares de alergia. A poluição tem influência no desenvolvimento de aeroalérgenos.	Houve maior sensibilização em São Paulo do que em Atibaia. As populações estudadas apresentaram o mesmo perfil de sensibilização, com maior número de testes positivos para <i>Blomia tropicalis</i> , <i>Dermatophagoides</i> , <i>Dermatophagoides farinae</i> , <i>Aspergillus fumigatus</i> e <i>Penicillium notatum</i> . Os achados apoiam a hipótese de que a poluição presente na área urbana pode estar envolvida na maior sensibilização entre os escolares da região.
Albuquerque Castro 2007	Estudo ecológico	Foram pesquisados 293.305 habitantes de Vitória, Espírito Santo.	Históricos de prontuários de pacientes.	O nível de poluição em Vitória é relativamente baixo, quando comparado com o nível de risco da legislação brasileira e da OMS.	Os casos de Vitória indicam que há uma relação social com os problemas respiratórios, isto é, em lugares mais pobres existem mais problemas respiratórios.
Strand et al/1998	Modelo de exposição repetida	de 16 pacientes diagnosticados com asma leve.	A função pulmonar (volume expiratório forçado no primeiro segundo (FEV1)) foi medido através de um espirômetro.	Resposta asmática foi significativamente aumentada após exposição a NO2 e alérgenos se comparada à exposição ao ar alérgenos.	Houve uma tendência ($p = 0,07$) para o aumento dos sintomas noturnos de asma e após a exposição ao NO2 mais alérgeno. Embora os efeitos sejam pequenos, os resultados indicam que uma breve exposição repetida a um nível ambiente de NO2 aumenta a resposta asmática das vias aéreas a uma dose de alérgeno assintomática.
Sacramento oliveira 2011	Estudo ecológico séries temporais	de 261.413 habitantes de Volta Redonda, Rio de Janeiro.	Históricos de pacientes que foram óbito por doenças respiratórias.	de O maior número de óbitos ocorreu em Junho, por ser mais frio, e emissões diárias de PM10 e	As diferenças fisiológicas entre homens e mulheres sugere uma possível diferença na resposta a determinados níveis de

				SO2 foram associadas com mortalidade por doenças respiratórias principalmente em mulheres idosas, mas mostraram um efeito tardio também em homens.	exposição e composição química dos poluentes, assim como o fator idade.
Utell et al/1994	Modelo de exposição repetida	Dois grupos de 30 voluntários, não fumantes e de ambos os sexos, com idades entre 18 e 45 anos, foram recrutados.	Os indivíduos foram primeiro expostos a ácido sulfúrico (H2SO4) em aerossol para sensibilizar as vias aéreas ao ozônio.	As principais conclusões do estudo são: Não há efeitos sintomáticos ou fisiológicos significativos de exposição a qualquer aerossol de ácido ou de ozônio sobre a função pulmonar do grupo saudável.	Para examinar os efeitos tardios, foram medidos os testes de função pulmonar de dois e quatro horas após a exposição nos dias de ozônio. Os dados foram analisados longo do tempo de exposição e pelo nível de exposição de ozônio em cada ponto de tempo para revelar relações dose-resposta mais estreitamente.
Riedel F/1988	Modelo de exposição repetida	Cobaias: porquinhos da Índia	A exposição a SO2 (0,1-16,6 ppm) foi realizada numa câmara de exposição de 20 G, durante 8 horas em 5 dias consecutivos, enquanto que a temperatura, umidade, e a concentração de SO2 foram monitorados e mantidos constantes.	Conclui-se a partir destes resultados que a exposição a SO2 em concentrações baixas e médias pode facilitar a sensibilização alérgica local na cobaia.	Com a os testes de exposição verificou-se que o grau de obstrução brônquica foi significativamente maior no grupo exposto, em comparação com o grupo de controle, para todas as concentrações de SO2 (p<0,05). Os anticorpos específicos para a OA no soro e no fluido broncoalveolar aumentaram nos grupos expostos-SO2 significativamente, em comparação com o grupo de controle (p< 0,05).
Schram-Bijkerk et al/2006	Estudo Transversal	402 crianças, em 5 países europeus.	Sensibilização foi avaliada pela medição do alérgeno específico Imunoglobulina E contra ácaros.	As razões de prevalência do ácaro ficaram entre média e alta quando comparada com os baixos níveis de alérgenos.	Os dados sugerem uma relação dose-resposta em forma de sino entre a exposição ao alérgeno do ácaro e sensibilização a estes. Em populações com altos níveis de agentes microbianos e baixos índices de sensibilização, a curva é deslocada para baixo.
Urrutia et al / 2007	Coorte Multicêntrico	1386 sujeitos, (655 homens e 731 mulheres) e uma idade média de 41 anos. Mudanças na prevalência após um período de 9 a 10 anos	Espirometria e testes com metacolina foram realizados segundo o protocolo.	Maiores taxas de prevalência no diagnóstico de asma detectado; mas a taxa de sintomas permanece semelhante e consistente de que mais pessoas estão classificadas como asmáticos.	Neste período de 10 anos, houve aumento de asmáticos, pelas mesmas causas do período de análise anterior.

Fonte: tabela elaborada pelo próprio autor com embasamento nos dados fornecidos pelos artigos científicos.

DISCUSSÃO

Nos resultados obtidos por Castro et al (2002) em relação às crianças de sua amostra, foi proposta a “Teoria da Higiene”, uma hipótese que explica a susceptibilidade da população urbana às alergias respiratórias, e que relaciona as melhorias das condições sócio-econômicas e as alterações da vida moderna com maior prevalência de doenças alérgicas, sustentada pelo artigo de Martinez (1994), Castro et al (2002), e ainda corrobora possível evidência a respeito de que o número de filhos possa contribuir para a expressão de atopia nas famílias. Autores como Stratchan (1997), Von Mutius (1994) e Martinez (1994), já demonstraram que o número de filhos é inversamente proporcional à prevalência de história pessoal de alergia respiratória, à reatividade no teste cutâneo e até à presença de anticorpos IgE específicos no soro. A maioria destes relatos prevê uma associação maior com o número de irmãos mais velhos do que com irmãos mais novos. Segundo Stratchan (1989), os irmãos mais novos estariam mais sujeitos as infecções nos primeiros anos de infância transmitidas via contato sem higiene através dos irmãos mais velhos, o que preveniria assim o desenvolvimento de atopia. Com base nos dados de Castro et al (2002), o número de filhos foi maior em Atibaia, em um bairro da zona rural, onde realmente estas inferências se confirmam, apesar da necessidade de maior

coleta de informações para comprovar que tal sensibilização é de fato menor em irmãos mais novos através de um perfil sócio-econômico que não conseguiu ser posto em prática. Sustentando ainda a hipótese associativa entre condições sócio-econômicas e níveis de poluição e doenças respiratórias, Albuquerque de Castro (2007) propõe que a exposição às partículas aéreas pode causar uma variedade de problemas de saúde. Numerosos estudos, dentre eles os de Hernández-Cadena et al (2000) e Sino et al (2006), ligam exposições de longo e curto prazo aos níveis de partículas a um aumento de internações hospitalares, atendimentos de emergência e mesmo morte por doenças cardíacas ou pulmonares e aos problemas de saúde em geral. No estudo de Albuquerque de Castro (2007), foram utilizados dados ambulatoriais, abordagem incomum no Brasil, para avaliar os efeitos na saúde da exposição a poluentes atmosféricos. A distribuição espacial da asma em crianças menores de 6 anos de idade mostrou que os bairros com condições sociais e ambientais precárias apresentaram altas taxas de asma proporcionais. Poluentes estão intimamente vinculados como aumento de internações e número de mortes, aumentando os custos agregados de países em desenvolvimento. Um estudo prospectivo proposto por Sino et al (2006) em três cidades da América Latina (Cidade do México, Santiago-Chile, e São Paulo-Brasil) dá uma perspectiva sobre

custos, poluição atmosférica e internações: nos próximos 20 anos, os efeitos da poluição do ar serão responsáveis por 156 mil mortes, quatro milhões de casos de asma e consultas de 300.000 médicos para crianças, com um custo que varia 21-165 bilhões de dólares. Schram-Bijkerk et al (2006) demonstra que os resultados encontrados com seu trabalho não estão de acordo com estudos de coorte anteriores, os quais demonstraram relação dose-resposta linear entre os níveis de alérgenos de ácaros e sensibilização ácaro em crianças na Alemanha e no Reino Unido. Isso pode estar relacionado a diferenças nos níveis de alérgenos ou diferenças nas populações estudadas. Tanto o estudo alemão quanto inglês consistiram, ao menos em parte, de crianças consideradas em risco especial de desenvolver alergia, por causa de alergia ou asma em seus pais. Para as crianças com uma história familiar, foi observada uma associação positiva entre os níveis de alérgenos de ácaros e sensibilização ácaro, enquanto o oposto foi encontrado para as crianças sem história parental. Em contraste, o estudo de Schram-Bijkerk (2006) mostrou relações de dose-resposta semelhantes para as crianças com e sem asma parental e/ou febre do feno. Aqueles estudos mostraram crescente risco contínuo de sensibilização com o aumento dos níveis de alérgenos de ácaros do pó da casa. Sugeriu-se que a alta exposição ao alérgeno gato pode produzir uma forma de tolerância por uma modificação na resposta

Th2 com produção de IgG4 específica. Estes estudos sugerem que esse mecanismo, se existir, pode também aplicar-se a níveis de alérgenos de ácaros, dependendo do nível de alérgenos e outros fatores modificadores possíveis, como alergia ou asma parental.

Sunyer et al (1997) avaliou a associação da prevalência da asma em adultos jovens com fatores de susceptibilidade e exposição ambientais, tendo em conta a idade de início da asma em cinco áreas de Espanha: Albacete, Barcelona, Galdakao, Huelva, e Oviedo, e baseado no quadro do Inquérito Europeu sobre Saúde Comunitária Respiratória (ECRHS). Foram considerados fatores de análise: Atopia à perenização (odds ratio (OR) = 10,2, 95% intervalo de confiança 4,2-25) e alérgenos sazonais (11,5, 4,6-28), asma parental (4,5, 2,5-8,4), e ordem de nascimento. Histórico de asma foi associado a um menor grau, com atopia (OR em torno de 3,5 para ambos, perene e alérgenos sazonais). Infecções do trato respiratório inferior antes da idade de cinco anos (ITRI), tendo tido um animal de estimação na infância, e ter nascido em uma coorte mais jovem foram associados com asma antes da idade de 15 anos, mas não depois e o sexo masculino foi mais frequente na asma infantil enquanto o sexo feminino em idade adulta. Os fatores de risco conhecidos fornecem evidências de uma associação entre asma e a sensibilização aos alérgenos sazonais e o fato de se ter menos de três irmãos mais velhos, a

uma associação de asma na infância com infecções do trato respiratório inferior.

Novamente, desta vez orquestrado pela equipe de Urrutia et al (2007), foi demonstrado, em continuidade com o estudo de Sunyer et al (1997), por um estudo de coorte de adultos jovens espanhóis, o aumento da prevalência e tratamento da asma, sem aumento de sintomas respiratórios. Este padrão permanece como há dez anos atrás, ainda que a hiperreatividade brônquica esteja incluída neste novo estudo. Estes resultados estão de acordo com a análise da seção europeia da ECRHS-II e são consistentes com a noção de que o atual aumento na consciência dos sintomas de asma, diagnóstico e tratamento de adultos é consequência da educação, de maior compreensão dos sintomas, e/ou mais rápida prescrição de medicamentos, e da maior disponibilidade de médicos para fazer o diagnóstico e tratamento da doença.

Strand et al (1998), em seu estudo, demonstra que uma concentração ambiente de NO_2 aumenta a resposta asmática da dosagem de alérgeno, porém por si só não causa reação asmática, porque o efeito só se reproduz após exposição repetida em laboratório. Contudo, os resultados laboratoriais permitem dizer que concentrações de NO_2 podem afetar os asmáticos em situações reais e cotidianas, como é também corroborado por Rak et al (1988) Ihre e Zetterström (1993).

Sacramento de Oliveira (2011) descreve as alterações fisiológicas do envelhecimento a

fim de explicar como os idosos são mais susceptíveis aos efeitos de PM_{10} , porque todos os componentes do sistema respiratório são normalmente afetados pelo envelhecimento, incluindo: capacidade de difusão de oxigênio, elasticidade do pulmão, do tórax, capacidade de expansão da parede torácica, força muscular respiratória, consumo máximo de oxigênio, e do pico do débito cardíaco (OMS, 2006). Os idosos também estão mais propensos às infecções respiratórias, devido a um declínio relativo à idade na resposta imune específica, a função ciliar, e do reflexo de tosse. (Martins et al, 2002).

Em Utell et al (1994) e Riedel et al (1988), observaram-se no grupo de controle constituído por amostras saudáveis, sendo o primeiro de humanos e o segundo de porquinhos da Índia, foi percebido que não houve sensibilização significativa após a exposição ao H_2SO_4 e depois ao ozônio (O_3) e ao SO_2 , respectivamente. Contudo, para aqueles já diagnosticados com problemas respiratórios, houve sensibilidade suficiente para que houvesse aumento significativo no grau de obstrução brônquica.

Em suma, foram considerados fatores ambientais, sociais e biológicos nesta análise, a qual pretendeu mostrar como os fatores externos têm completa relação com o desenvolvimento das patologias respiratórias.

CONCLUSÃO

O alcance da pesquisa realizada permite a avaliação de populações com diversas culturas e hábitos de vida, beneficiados ou não pelas questões ambientais. Mas o grande impacto e mérito deste trabalho diz respeito à correlação entre a hereditariedade das alergias respiratórias e também a influência da ordem de nascimento dos filhos para determinação destas doenças, além da susceptibilidade a tais patologias, intimamente relacionadas com determinantes socioeconômicos, culturais e biológicos. A contribuição para literatura científica está no favorecimento da rapidez na busca sobre um tema cotidiano, porém pouco

abordado no meio acadêmico, que pode auxiliar muito na área prática da clínica médica, orientando modificações necessárias no ambiente e no modo de vida da população em estudo, além do investimento maior em políticas públicas que viabilizem o combate aos agentes poluidores da atmosfera e desencadeadores de doenças respiratórias.

Para novos estudos que sigam a mesma linhagem temática, seria prudente sugerir menor abrangência populacional e de região, e foco mais definido em determinada patologia respiratória, o que permitiria a continuidade do estudo promovido por este artigo, dessa vez sob uma óptica mais concisa e direcionada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CASTRO, F.F.M. et al. Sensibilization to aeroallergens in schoolchildren living in rural and urban areas in São Paulo, Brazil. **Rev. Brasileira de Alergia e Imunopatologia**, São Paulo, Brasil. v.25 n.1, p. 02-09, fev, 2002. Disponível em: <<http://www.asbai.org.br/revistas/Vol251/sensi.htm>> . Acesso em: 12 nov. 2014.

CASTRO, H.A. et al. Air pollution and respiratory diseases in the Municipality of Vitória, Espírito Santo State, Brazil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, Brasil. v.23 (supl. 4) p. S630-S642, 2007. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1590/S0102-](http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2007001600023)

311X2007001600023>. Acesso em: 12 nov. 2014.

HERNÁNDEZ-CADENA, L. et al. Relación entre consultas a urgencias por enfermedad respiratoria y contaminación atmosférica en Ciudad Juárez, Chihuahua. **Salud Pública de Méx**, Chihuahua, México. v. 42 n. 4 p. 288-97, 2000. Disponível em: <<http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=10642405>>. Acesso em: 12 nov. 2014.

IHRE, E. ZETTERSTROM, O. Increase in non-specific bronchial responsiveness after repeated inhalation of low doses of allergen. **Clin Exp Allergy**, Stockholm, Sweden. v. 23 n. 4 p. 298-305, 1993. Disponível em:

<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8319127>>. Acesso em: 12 nov. 2014.

MARTINEZ, F.D. Role of viral infections in the inception of asthma and allergies during childhood: could they be protective? **Thorax**, Arizona, USA v. 49 p. 1189-1191, 1994. Disponível em: <<http://thorax.bmj.com/content/49/12/1189.full.pdf+html>>. Acessado em: 07 dez. 2014.

MARTINS, L.C. et al. Poluição do ar e atendimentos por pneumonia e gripe em São Paulo, Brasil. **Rev Saúde Pública**, v. 36 p. 88-94, 2002. Disponível em: <<http://www.revistas.usp.br/rsp/article/view/25307>>. Acesso em: 07 dez. 2014.

OLIVEIRA, M.S. et al. Differential susceptibility according to gender in the association between air pollution and mortality from respiratory diseases. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, Brasil. 27 (9), 1827-1836. Set, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2011000900016>>. Acesso em: 12 nov. 2014.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Diretrizes de qualidade de ar - atualização global de 2005. Rheinbach: Organização Mundial de Saúde; 2006. Disponível em: <http://www.who.int/phe/health_topics/outdo

[orair/outdoorair_aqg/en/](http://www.who.int/phe/health_topics/outdoorair_aqg/en/)> . Acesso em: 07 dez. 2014.

RAK, S; LOWHAGEN, O; VENGE, P. The effect of immunotherapy on bronchial hyperresponsiveness and eosinophil cationic protein in pollen allergic patients. **J Allergy Clin Immunol**, Västerås, Gothenburg. v. 82 p. 470-480, 1988. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3170995>>. Acesso em: 07 dez. 2014.

RIEDEL, F. et al. Effects of SO₂ exposure on allergic sensitization in the guinea pig. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, Denver, Estados Unidos. v. 82 n.4 p. 527-534. Out, 1988. Disponível em: <[http://www.jacionline.org/article/0091-6749\(88\)90961-X/abstract](http://www.jacionline.org/article/0091-6749(88)90961-X/abstract)>. Acesso em: 12 nov. 2014.

SCHRAM-BIJKERK, D.G. et al. Nonlinear relations between house dust mite allergen levels and mite sensitization in farm and nonfarm children. **Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology**, Oxford, Reino Unido. v. 61 n. 5 p. 640-647. Mai, 2006. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1398-9995.2006.01079.x/abstract>>. Acesso em 12 de nov. 2014.

SINO, M.L. et al. Os efeitos na saúde evitáveis de poluição do ar em três cidades latino-americanas: Santiago, São Paulo e

Cidade do México. **Environ Res** v. 100 p. 431-440, 2006.

STRAND, V. et al. Repeated Exposure to na ambient level of NO2 enhances asthmatic response to a nonsymptomatic allergen dose. **European Respiratory Journal**, Barcelona, Espanha. v.12 n.1 p. 06-12, Jul, 1998.

Disponível em:

<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9701406>>. Acessado em: 12 nov. 2014.

STRATCHAN, D.P. et al. Sibship size and self-reported inhalant allergy among adult women. **Clin. Exp. Allergy**, London, UK. v. 27, n. 2 p. 151-155, 1997. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9061213>>. Acesso em: 07 dez. 2014.

SUNYER, J. et al. Risk factors for asthma in young adults. **European Respiratory Journal**, Barcelona, Espanha. v.10 n. 11 p. 2490-2494. Nov, 1997. Disponível em: <<http://erj.ersjournals.com/content/10/11/2490.long>>. Acesso em: 12 nov. 2014.

VON MUTIUS, E et al. Skin test reactivity and number of siblings. **Br. Med. J.**, Munich, Germany. v. 12 n. 308 p. 692-695, 1994.

Disponível em: <

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8142793>>. Acesso em: 07 Dez. 2014.

URRUTIA, I. et al. Changes in the prevalence of asthma in the Spanish cohort of the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS-II). **Archivos de**

Bronconeumología, Bizkaia, Espanha. v.43 n.8 p. 425-430. 2007. Disponível em:

<http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?f=10&pident_articulo=13109691&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=260&ty=147&accion=L&origen=bronco&web=www.archbronconeumol.org&lan=en&fichero=260v43n08a13109691pdf001.pdf>. Acesso em: 12 nov. 2014.

UTELL, M.J. et al. Oxidant and acid aerosol exposure in healthy subjects and subjects with asthma. Part II: Effects of sequential sulfuric acid and ozone exposures on the pulmonary function of healthy subjects and subjects with asthma. **Research Report Health Effects**

Institute, Boston, Estados Unidos. n.70 p. 37-93. Nov, 1994. Disponível em:

<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7848587>>. Acesso em: 12 nov. 2014.