

Poluição atmosférica e asma

Atmospheric pollution and asthma

Resumo

Objetivo: oferecer aos pediatras noções atualizadas referente à poluição atmosférica e asma.

Método: revisão não sistemática da literatura médica a partir de levantamento de artigos indexados no MEDLINE, através da busca pelo PUBMED.

Resultados: a prevalência de asma tem aumentado nas últimas décadas devido ao efeito de fatores ambientais, dentre eles a poluição atmosférica.

Os poluentes atmosféricos têm sido associados a efeitos nocivos à saúde de indivíduos com asma e existem evidências de que a exposição a certos poluentes pode aumentar a resposta aos alérgenos. Entretanto, a contribuição da poluição atmosférica para o aumento da prevalência de asma ainda é motivo de controvérsias.

Alguns poluentes atmosféricos podem conjugar-se aos alérgenos inaláveis e aumentar sua capacidade antigênica, lesar o epitélio respiratório, facilitando a penetração e o contato de alérgenos inalados com células do sistema imune. A exposição de indivíduos asmáticos ao dióxido de enxofre (SO₂), dióxido de nitrogênio (NO₂) e ozônio (O₃) pode resultar no aumento da reatividade brônquica a alérgenos inalados. Esses gases poluentes, assim como as partículas de descarga de diesel (DEP), atuando sobre as células epiteliais brônquicas, desencadeiam a síntese e liberação de citocinas e outros fatores quimiotáticos que promoverão inflamação da mucosa respiratória.

As DEP parecem atuar sobre o sistema imune induzindo a produção de IgE. Exposição às DEP na presença de um determinado alérgeno provoca o aumento de IgE alérgeno-específica.

Conclusão: estudos epidemiológicos têm demonstrado associação entre a poluição atmosférica e a maior prevalência de asma.

**José Luiz Magalhães Rios¹, José Laerte Boe-
chat¹, Clemax Couto Sant'Anna², Alfeu Tavares
França¹.**

1 Mestre em Imunologia pela UFRJ, membro do Departamento Científico de Alergia e Imunologia da SBP.

2 Professor Adjunto do Dep. de Pediatria da Fac. de Medicina da Univ. Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

3 Professor Titular de Alergia e Imunologia da Faculdade de Medicina da UFRJ

Palavras-chave: Asma, poluição atmosférica, criança, adolescente

Summary

ABSTRACT

Objective: To offer to pediatric doctors updated concepts about atmospheric pollution and asthma.

Methods: Review of the medical literature from MEDLINE indexed papers through the PUBMED search.

Results: Asthma prevalence has increased in the last few years probably due to the effect of environmental factors, among them, the atmospheric pollution is outstanding. The atmospheric pollutants have been associated to noxious effects in asthmatics health and there are some evidence that air pollutants exposition may increase the response to allergens. The atmospheric pollution contribution to the increased prevalence of asthma, however has still been the source of controversy.

Some air pollutants are capable of increasing the antigenic capacity of inhalants allergens, by conjugating with them, and to cause lesion of the bronchial epithelium. These effects allow a more close contact of the allergens with the immune system through the respiratory mucosa. The exposure to airborne pollutants like sulphur dioxide (SO₂), nitrogen dioxide (NO₂) and ozone (O₃) may increase the reactivity of the airways to the inhaled allergens. Bronchial epithelial cells exposed to these atmospheric pollutants, and to diesel exhaust particles (DEP), synthesise and release inflammatory mediators, such as interleucins, that will improve the respiratory mucosa inflammation.

DEP are able to act on the immune system inducing the production of immunoglobulin E (IgE). DEP exposure in the presence of an specific allergen increases the allergen-specific IgE production

Conclusion: Epidemiological studies show that the increased prevalence of asthma is associated to the atmospheric pollution

Keywords: Child, Adolescent, Asthma
Atmospheric pollution

Introdução

A prevalência de asma e outras doenças atópicas tem aumentado nos últimos cem anos, sobretudo nas últimas quatro décadas^{1,2}. Esse aumento tem sido atribuído ao efeito de fatores ambientais, devido ao curto período de tempo para se considerar a expressão de mutações genéticas³. Dentre os fatores ambientais destacam-se as mudanças no estilo de vida, hábitos de higiene, moradia e alimentação, novo perfil das infecções na infância, o tabagismo materno e a poluição atmosférica^{4,5}.

A poluição atmosférica pode ser definida como o acúmulo de substâncias na atmosfera, geralmente artificiais, em níveis que a tornam nociva para os homens, animais ou vegetais⁶.

Pesquisas têm demonstrado que os

poluentes atmosféricos estão associados a um grande espectro de efeitos adversos à saúde de indivíduos com asma e existem crescentes evidências de que a exposição a certos poluentes aéreos pode aumentar a resposta aos alérgenos⁷. Entretanto, a contribuição da poluição atmosférica para o aumento da prevalência de asma e outras doenças alérgicas, tem sido difícil de demonstrar cientificamente e ainda é motivo de controvérsias.

Definição e principais poluentes.

A poluição atmosférica predomina nas áreas industrializadas. A combustão de matéria orgânica para gerar calor e energia (carvão, petróleo e gás natural), resulta na liberação de gás carbônico (CO₂) e outros subprodutos na atmos-

fera: gases e material particulado..

Dióxido de enxofre (SO₂), óxidos de nitrogênio (NO_x) e monóxido de carbono (CO) são os principais gases poluentes resultantes da queima de combustível industrial e de veículos automotores. O ozônio (O₃) é um gás poluente secundário que resulta da ação dos raios ultra-violeta sobre óxidos de nitrogênio e hidrocarbonetos da descarga de automóveis⁶.

O material particulado é uma complexa mistura. Sua composição depende das fontes emissoras e seu efeito tóxico varia com o tamanho e características físico-químicas das partículas, que são muito variáveis. As partículas com diâmetro aerodinâmico menor ou igual a 10 µm, podem ser depositadas e causar danos nas vias aéreas inferiores e al-

véolos quando inaladas e por essa razão são chamadas de material particulado inalável ou PM10⁸.

Aerossóis ácidos, bioaerossóis, metais e partículas de hidrocarbonetos são componentes do PM₁₀ que podem ter efeito sobre a saúde respiratória. As partículas de descarga de motores a diesel (*Diesel Exhaust Particles* – DEP) e as de metais de transição, como níquel, chumbo, ferro, cromo, manganês e alumínio são consideradas as mais nocivas⁹. As DEP chegam a constituir cerca de 40% do PM₁₀, a maior parte como partículas ultra-finas (0,05 a 0,1µm), que alcançam as porções mais profundas das vias respiratórias¹⁰.

Os níveis de poluição atmosférica num determinado local são bastante influenciados por condições meteorológicas, das quais as mais importantes são as inversões térmicas e a baixa velocidade dos ventos. Essas variáveis impedem a dispersão vertical e horizontal dos poluentes, respectivamente⁶.

Efeitos da poluição atmosférica sobre a asma.

Os níveis dos poluentes atmosféricos têm sido associados à piora dos sintomas de asma e aumento do uso de medicação sintomática.

Em Paris, observou-se forte associação entre crises de asma e aumento na concentração atmosférica de SO₂ no mesmo dia. Também ocorreu maior consumo de β₂ agonistas por asmáticos moderados e redução de 5% na medida do pico de fluxo expiratório (PFE) após um aumento de 50 µg/m³ de SO₂¹¹. Na Suíça, crises graves de asma, tanto diurna quanto noturna, assim como o uso de medicação sintomática, foram significativamente associadas às concentrações médias diárias de NO₂¹².

Nos EUA, em Utah, observou-se correlação significativa entre níveis elevados de PM₁₀ e aumento do relato de sin-

tomas respiratórios e do uso de medicação para asma¹³. Exacerbações de asma, piora de sintomas respiratórios e redução do PFE, foram fortemente associados com os níveis atmosféricos de O₃ entre crianças asmáticas de Nova York em acampamentos de férias¹⁴. No Brasil, na cidade de São Paulo, demonstrou-se uma associação absoluta entre o número de internações pediátricas por causas respiratórias e as concentrações atmosféricas de PM₁₀, CO e O₃¹⁵.

Facilitação da exposição alergênica

Os poluentes atmosféricos, sob certas circunstâncias, podem conjugar-se aos alérgenos inaláveis e com isso aumentar sua capacidade antigênica. Knox e cols.¹⁶ demonstram, *in vitro*, que as DEP podem ligar-se ao principal alérgeno do pólen de gramíneas (*Lol p 1*), aglutinando várias moléculas, e assim funcionar como carreadores que transportam esses antígenos pelas vias respiratórias.

A poluição atmosférica também pode induzir lesão no epitélio respiratório e prejudicar a função muco-ciliar, facilitando dessa forma a penetração e maior contato de alérgenos inalados com células do sistema imune. Foi demonstrado que a exposição ao NO₂ e ao O₃, em concentrações ambientais, pode provocar dano celular e aumento da permeabilidade epitelial brônquica, além de redução da atividade ciliar e liberação de mediadores inflamatórios^{17, 18}. As DEP reduzem significativamente a frequência de batimento ciliar das células epiteliais, o que provoca a retenção do alérgeno nas vias respiratórias¹⁹.

Efeitos sobre a reatividade brônquica

A exposição de indivíduos asmáticos a O₃, NO₂ e SO₂ pode resultar no aumento da reatividade brônquica a alérgenos inalados. A exposição de asmáticos leves a 400ppb de NO₂, a 200ppb de SO₂

e à mistura dessas concentrações por 6 horas, seguida de teste de provocação com o alérgeno inalado do ácaro *Dermatophagoides pteronyssinus*, resultou em redução significativa na PC₂₀ VEF₁ (concentração de alérgeno necessária para provocar queda de 20% na VEF₁), quando comparados com a exposição prévia ao ar²⁰. Foi demonstrado ainda que esse aumento de resposta ao alérgeno não ocorre só imediatamente após, mas persiste por 48 hs. após a exposição⁷. Resultados semelhantes foram observados com a exposição prévia de asmáticos ao ozônio²¹.

A análise desses trabalhos indica que os poluentes atmosféricos possam desempenhar um papel chave na exacerbação das doenças alérgicas das vias aéreas. E o fato desses efeitos persistirem por 48 horas é altamente sugestivo de uma inflamação das vias respiratórias induzida pela poluição.

Efeitos sobre a inflamação brônquica

A ação dos poluentes sobre as vias respiratórias envolve várias células, resultando em inflamação e hiper-responsividade brônquicas. As células epiteliais têm um papel chave nesse processo. Sua posição espacial de primeira linha de defesa as coloca em contato com os poluentes, que exercem seus efeitos diretamente sobre elas.

A exposição de células epiteliais brônquicas humanas ao SO₂ em doses ambientais provoca a liberação de LTC₄, GM-CSF, TNF-α e ICAM-1 solúvel, pelas células epiteliais²². Indivíduos saudáveis não fumantes expostos a concentrações crescentes de NO₂ apresentaram um aumento da quantidade de linfócitos, mastócitos e macrófagos alveolares no lavado broncoalveolar²³. A ação do O₃ sobre cultura de células epiteliais brônquicas humanas, provoca lesão dessas células e induz a liberação de IL-8, GM-CSF, TNF-α e ICAM-1 solúvel¹⁸.

O PM₁₀ também pode promover a inflamação da mucosa respiratória. Provoção nasal de alérgicos com DEP associado a antígeno de *ragweed* resultou num aumento expressivo dos níveis de RNA mensageiro (RNAm) para IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13. Os níveis de IgE específica para *ragweed* foram 16 vezes maior que os observados após a provocação somente com o alérgeno²⁴. Culturas de células epiteliais brônquicas humanas na presença de extratos de DEP aumentam a síntese e liberação de mediadores como citocinas e moléculas de adesão²⁵.

Estudos recentes sugerem que, além das DEP, metais de transição presentes no PM₁₀ do ambiente possam estar ligados à sensibilização alérgica e aumento da inflamação e da responsividade das vias respiratórias²⁶. Ions de metais e de metais de transição podem estar aderidos à superfície das DEP e outras partículas ultra-finas de hidrocarbonetos, aumentando o seu efeito deletério sobre a mucosa brônquica por meio de stress oxidativo, ocasionado pela ação de radicais livres²⁷. A exposição experimental de culturas de mastócitos a íons de Níquel, Alumínio e outros metais encontrados no ar ambiente, provocou a ativação dessas células e aumentou a ativação mastocitária antígeno dependente, acarretando maior liberação de mediadores inflamatórios como a IL-4²⁸.

Efeitos sobre o sistema imune

Estudos revelaram que as DEP possuem a capacidade de atuar sobre o sistema imune, induzindo e diversificando a produção de IgE. Enquanto a exposição às DEP individualmente pode provocar um aumento da IgE total, a exposição às DEP na presença de um determinado alérgeno provoca um expressivo aumento de IgE alérgeno-específica²⁹. As DEP também parecem atuar sobre eosí-

nófilos, aumentando sua adesão às células epiteliais e provocando sua degradação e a liberação de mediadores³⁰.

Revisão extensa da literatura postula que as DEP contribuem para a inflamação alérgica por meio da ativação de macrófagos e de outras células presentes na mucosa respiratória. Os macrófagos atuam como células apresentadoras de antígenos (APC) e como tal interagem com linfócitos. As DEP induzem a expressão de RNAm de CD80 e aumentam sua presença na superfície dos macrófagos. CD80 é uma molécula co-estimuladora que liga-se com alta afinidade ao CD28, principal co-receptor da célula T e que está envolvido na produção de citocinas induzida por antígenos. Esse seria um dos mecanismos pelos quais as DEP aumentam a produção de citocinas³¹.

Por outro lado, no processo de metabolização dos hidrocarbonetos constituintes das DEP, ocorre a produção de radicais reativos de oxigênio (Radicais Livres), por meio da indução do citocromo P450 1A1. Sabe-se que pelo menos duas classes de fatores de transcrição nuclear são regulados pelo estado de oxi-redução intracelular: o fator nuclear κ B (NF κ B) e a proteína ativadora -1 (AP-1). Há ampla evidência na literatura de que esses hidrocarbonetos podem induzir a atividade transcripcional da AP-1 e do NF κ B. Entre os genes que potencialmente dependem da ação desses fatores de transcrição para sua ativação, incluem-se genes de citocinas, quimiocinas e moléculas de adesão, todas envolvidas em aspectos da inflamação alérgica, inclusive a produção de IgE^{31,32}.

Acredita-se que os metais de transição também atuem através da oxi-redução sobre esses fatores de transcrição nuclear, contribuindo para a expressão de mediadores pró-inflamatórios²⁷. Existem evidências de que os metais

de transição podem estimular respostas imune tipo TH₂ e induzirem a produção de IgE³³.

A questão mais polêmica consiste em saber se a poluição atmosférica é capaz de induzir a sensibilização do indivíduo a um antígeno, de forma a provocar uma resposta alérgica e assim contribuir para o aparecimento de alergia. Pesquisa com um neo-alérgeno sintetizado em laboratório (o KLH) foi desenvolvida para investigar a sensibilização primária em humanos. Provocação nasal com esse neo-antígeno produziu uma resposta humoral de imunoglobulinas A e G. Porém, quando essa provocação nasal foi precedida de exposição a DEP, ocorreu uma resposta IgE específica para o KLH, acompanhada de aumento local de IL-4³⁴. Esses achados sugerem que as DEP possam estar envolvidas na promoção da sensibilização alérgica.

Estudos epidemiológicos

No Japão, no fim da Segunda Guerra Mundial, a polinose era considerada inexistente, hoje sua prevalência, devida ao *Japanese Cedar*, um tipo de cedro japonês, supera 10% da população. Esse impressionante aumento coincide com a rápida expansão do número de veículos a diesel naquele país³⁵. Foi demonstrado ainda, que a incidência de polinose é muito maior entre os residentes ao longo de rodovias de tráfego intenso cercadas de *Japanese Cedar*, do que entre os que moram em florestas de *Japanese Cedar* onde há menos tráfego de veículos, apesar da contagem de pólenes ser semelhante nas duas áreas³⁶.

Estudo com 843 crianças em oito cidades da Áustria que apresentavam níveis distintos de poluição atmosférica, revelou uma associação significativa entre a concentração atmosférica de NO₂ e a prevalência de asma e sintomas respiratórios³⁷. Em Munique, 4320 es-

colares foram pesquisados para se avaliar a relação entre densidade do tráfego rodoviário próximo a escolas, alterações na função respiratória e o relato de sintomas de asma. Observou-se redução significativa do pico de fluxo expiratório (PFE) associada ao aumento do número de veículos que passavam diariamente próximo à escola (0,71% por aumento de 25.000 carros), assim como uma correlação positiva entre o volume de tráfego e a prevalência de sibilos e dispnéia recorrentes³⁸.

Na Coreia, a comparação entre escolares de duas áreas próximas entre si, mas com níveis distintos de poluição atmosférica, demonstrou maior prevalência de sintomas de asma e de hiperresponsividade brônquica entre os moradores da localidade mais poluída. Embora a sensibilização atópica aos antígenos inalantes, medida por testes cutâneos, fosse semelhante nas duas áreas³⁹.

No Rio de Janeiro, pesquisa que desenvolvemos demonstrou uma associação positiva entre a prevalência de asma e a poluição atmosférica. Foram avaliados 4040 alunos com 13 e 14 anos de idade de Duque de Caxias e 1080 de Seropédica, municípios próximos entre si, mas com distintos níveis de poluição do ar. Utilizou-se o questionário ISAAC para determinação de sintomas de asma. Em Duque de Caxias, onde a concentração atmosférica de PM₁₀ era inadequada, a prevalência de asma entre os adolescentes foi significativamente maior do que em Seropédica, que não apresentava poluição do ar⁴⁰.

Conclusão

Existe um consenso que a exposição à poluição atmosférica exacerba a asma e a rinite. No entanto, as provas de que os poluentes atmosféricos contribuem para o aumento da prevalência de doenças alérgicas têm sido questionadas. É pos-

sível que a maior prevalência de asma esteja traduzindo uma maior proporção de alérgicos que passem a sibilar, por aumento da resposta inflamatória brônquica aos alérgenos inalados, devido à exposição a fatores como o O₃ e as DEP⁴¹.

A ausência de informações sobre a exposição individual a cada poluente talvez seja a mais grave limitação aos estudos epidemiológicos acerca dos efeitos da poluição atmosférica sobre a asma. Estudos experimentais por outro lado, não refletem as inúmeras situações possíveis capazes de influenciar na resposta das vias aéreas. É inegável o aumento da poluição atmosférica nos últimos anos, mas a presumível associação causal entre este e a prevalência de asma tem sido mais difícil de provar do que inicialmente admitido. Mudanças no estilo de vida, nos hábitos alimentares e a menor exposição a infecções naturais, ocorridos nos últimos 40 anos certamente também estão envolvidos^{157 42}.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ninan TK, Russell G. Respiratory symptoms and atopy in Aberdeen schoolchildren: evidence from two surveys 25 years apart. *BMJ* 1992; 304: 873-5
2. Omran M, Russell G. Continuing increase in respiratory symptoms and atopy in Aberdeen Schoolchildren. *BMJ* 1996; 312: 34.
3. Howarth PH. Is allergy increasing? – early life influences. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 2-7
4. Schäfer T, Ring J. Epidemiology of allergic diseases. *Allergy* 1997; 52: 14-22
5. Cullinan P, Taylor AJN. Asthma in children: environmental factors. *BMJ* 1994; 308:1585-6
6. Lopez M e Salvaggio JE, Climate – Weather – Air Pollution. In: Middleton E, Reed CE, Ellis EE, editores. *Allergy: principles and practice*. 2a ed. St. Louis: Mosby; 1983. p 1203-14.
7. Rusznak C, Devalia JL, Davies RJ. Airway response of asthmatic subjects to inhaled allergen after exposure to pollutants. *Thorax* 1996; 51: 1105-8.
8. Ashmore M. Human exposure to air pollutants. *Clin Exp Allergy* 1995; 25: 12-22.
9. Balachandran S, Meena BR, Khillare PS. Particle size distribution and its elemental composition in the ambient air of Delhi. *Environ Int* 2000; 26: 49-54.
10. McClellan RO. Health effects of exposure to diesel exhaust particles. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1987; 27: 279-300.
11. Segala C, Fauroux B, Just J, Pascual L, Grimfeld A, Neukirch F. Short-term effect of winter air pollution on respiratory health of asthmatic children in Paris. *Eur Respir J* 1998; 11: 677-85.
12. Forsberg B, Stjernberg N, Linné R, Segersted S. Daily air pollution levels and acute asthma in southern Sweden. *Eur Respir J* 1998; 12: 900-5.
13. Pope III CA, Dockery DW, Spengler JD, Raizenne ME. Respiratory health and PM₁₀ pollution. A daily time series analysis. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 668 –74.
14. Thurston GD, Lippmann M, Scott MB, Fine JM. Summertime haze air pollution and children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 654-60.
15. Kishi HS, Saldiva PHN. Associação entre poluição atmosférica e internações pediátricas por causas respiratórias na cidade de São Paulo. *Rev Med São Paulo* 1998; 77: 2-10.
16. Knox RB, Suphioglu C, Taylor P, Desai, Watson HC, Peng JL, et al. Major grass pollen allergen Lol p 1 binds to diesel exhaust particles: implications for asthma and air pollution. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 246-51.
17. Devalia JL, Sapsford RJ, Cundell DR, Rusznak C, Campbell AM, Davies RJ. Human bronchial epithelial cell dysfunction following in vitro exposure to nitrogen dioxide. *Eur Respir J* 1993; 6: 1308-16.
18. Rusznak C, Devalia JL, Sapsford RJ, Davies RJ. Ozone-induced mediator release from human bronchial epithelial cells in vitro and the influence of nedocromil sódico. *Eur Respir J* 1996; 9: 2298-305.
19. Bayram H, Devalia JL, Khair AO, Abdelaziz MM, Sapsford RJ, Sagai M, et al. Comparison of ciliary activity and inflammatory mediator release from bronchial epithelial cells of nonatopic nonasthmatic subjects and atopic asthmatic patients and the effect of diesel exhaust particles in vitro. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 771-82.
20. Devalia JL, Rusznak C, Herdman MJ, Trigg CJ, Tarraf H, Davies RJ. Effect of nitrogen dioxide and sulphur dioxide on airway response of mild asthmatic patients to allergen inhalation. *Lancet* 1994; 344: 1668 –71.
21. Kehrl HR, Peden DB, Ball B, Follinsbee LJ, Horstman D. Increased specific airway reactivity of persons with mild allergic asthma after 7.6 hours of exposure to 0,16 ppm ozone. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104:1198-204.
22. Sandström T, Stjernberg N, Anderson M, Kolmodin-Hedman B, Lundgren R, Rosenhal L, et al. Cell response in bronchoalveolar lavage fluid after exposure to sulfur dioxide: a time-

- response study. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 1828-31.
23. Sandström T, Stjernberg N, Eklund A, Ledin M-C, Bjermer L, Kolmodin-Hedman B, et al. Inflammatory cell response in bronchoalveolar lavage fluid after nitrogen dioxide exposure of healthy subjects: a dose-response study. *Eur Respir J*. 1991; 4: 332-9..
 24. Diaz-Sanchez D, Tsien A, Fleming J, Saxon A. Combined diesel exhaust particulate and ragweed allergen challenge markedly enhances human in vivo nasal ragweed-specific IgE and skews cytokine production to a T helper cell 2-type pattern. *J Immunol*, 1997; 158: 2406-13.
 25. Ohtoshi T, Takizawa H, Okazaki H, Kawasaki S, Takeuchi N, Ohta K. Diesel exhaust particles stimulate human airway epithelial cells to produce cytokines relevant to airway inflammation in vitro. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 778-85.
 26. Gravett SH, Koren HS. The role of Particulate matter in exacerbation of atopic asthma. *Int Arch Allergy Immunol*. 2001; 124: 109-12.
 27. Donaldson K, Gilmour MI, MacNee W. Asthma and PM₁₀. *Respir Res* 2000, 1: 12-15.
 28. Walczak-Drzewiecka A, Wyczółkowska J, Dastych J. Environmentally Relevant Metal and Transition Metal Ions Enhance FcεRI-Mediated Mast Cell Activation. *Environ Health Perspect* 2003;111:708-13.
 29. Diaz-Sanchez, D. The role of diesel exhaust particles and their associated polyaromatic hydrocarbons in the induction of allergic airway disease. *Allergy* 1997; 52: 52-6.
 30. Terada N, Maesako K, Hiruma K, Hamano N, Houki G, Konno A, et al. Diesel exhaust particulates enhance eosinophil adhesion to nasal epithelial cells and cause degranulation. *Int Arch Allergy Immunol* 1997; 114: 167-74.
 31. Nel AE, Diaz-Sanchez D, Ng D, Hiura T, Saxon A. Enhancement of allergic inflammation by the interaction between diesel exhaust particles and the immune system. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 539-54.
 32. Ring J, Eberlein-Koenig B, Bbehrendt H. Environmental pollution and allergy. *Ann Allergy* 2001; 87: 2-6.
 33. Heo Y, Lee WT, Lawrence DA. In vivo environmental pollutants lead and mercury induce oligoclonal T cell responses skewed towards type-2 reactivities. *Cell Immunol* 1997;179: 185-95.
 34. Diaz-Sanchez, Garcia MP, Wang M, Jyrala M, Saxon A Nasal challenge with diesel exhaust particles can induce sensitization to a neoallergen in the human mucosa. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104:1183-8.
 35. Miyamoto T. Epidemiology of pollution-induced airway disease in Japan. *Allergy*. 1997; 52: 30 – 4.
 36. Ishizaki T, Koizumi K, Ikemori R, Ishiyama Y, Kushibiki E. Studies of prevalence of Japanese cedar pollinosis among residents in a densely cultivated area. *Ann Allergy* 1987; 58: 265-70.
 37. Studnicka M, Hackl E, Pischinger J, Fangmeyer C, Haschke N, Kühn J, et al. Traffic-related NO₂ and prevalence of asthma and respiratory symptoms in seven year olds. *Eur Respir J*. 1997; 10: 2275-78.
 38. Wjst M, Reitmer P, Dold S, Wulff A, Nicolai T, von Loeffelholz-Colberg, et al. Road traffic and adverse effects on respiratory health in children. *BMJ* 1993; 307: 596-600.
 39. Kim Y, Baek D, Koh Y, et al. Outdoor air pollutants derived from industrial processes may be causally related to the development of asthma in children. *Ann. Allergy Asthma Immunol*. 2001; 86: 456-60.
 40. Rios JL., Boechat JL., Sant'Anna CC., França AT. Atmospheric pollution and the prevalence of asthma: study among schoolchildren of 2 areas in Rio de Janeiro, Brazil *Ann Allergy* 2004 (june) ; 92 - *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 92: 629-634
 41. Platts-Mills TAE, Rakes G, Heymann PW. The relevance of allergen exposure to the development of asthma in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: S503-8.
 42. Davies RJ, Magnussen H., editores. Is pollution a cause or a trigger for the increase in allergic disease? *Summary. Allergy*. 1997; 52: 66.