



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

GUILHERME DE FREITAS CAMÕES

***Relação entre o ozono troposférico e as exacerbações de
asma: a realidade em Coimbra***

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE PNEUMOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSOR DOUTOR ANTÓNIO JORGE CORREIA GOUVEIA FERREIRA

FEVEREIRO 2018

Índice

Índice	1
Índice de tabelas.....	2
Abstract.....	3
Resumo.....	5
Keywords.....	7
Palavras chave.....	7
Introdução.....	8
Materiais e métodos.....	11
1. Dados referentes ao ozono troposférico.....	11
2. Dados referentes aos casos diários de exacerbação de asma.....	11
3. Análise estatística.....	11
Resultados.....	13
1. Análise descritiva.....	13
2. Testes de correlação na população adulta.....	14
3. Testes de correlação na população pediátrica.....	15
Discussão.....	17
Conclusão.....	19
Referências bibliográficas.....	20

Índice de tabelas

Tabela 1 – Análise descritiva dos dados referentes aos casos diários de exacerbação de asma da população adulta durante o período em estudo (2012-2016).....	13
Tabela 2 – Análise descritiva dos dados referentes aos casos diários de exacerbação de asma da população pediátrica durante o período em estudo (2012-2016).....	13
Tabela 3 – Análise descritiva dos dados referentes ao ozono troposférico em $\mu\text{g}/\text{m}^3$ durante o período em estudo (2012-2016).....	13
Tabela 4 – Resultados dos testes de correlação efetuados para a população adulta.....	14
Tabela 5 – Resultados dos testes de correlação efetuados para a população pediátrica..	15

Abstract

Introduction: The harmful effects of tropospheric ozone on respiratory function are well studied. It is also known that, on susceptible persons, these effects can lead to the onset of asthma or its exacerbation.

Methods: During the years 2012 to 2016 data were collected on the daily concentration of tropospheric ozone and the number of patients leaving the emergency department of the Coimbra University Hospital and Coimbra Pediatric Hospital with the diagnosis of exacerbation of asthma. A correlation study was then carried out considering an immediate effect and a delayed effect of one, two and three days of the potential effects of tropospheric ozone.

Results: There was a weak negligible negative correlation between the number of patients leaving the emergency department of these Hospitals with the diagnosis of exacerbation of asthma and the concentration of tropospheric ozone. The Spearman correlation coefficient found (considering the average daily concentration of tropospheric ozone, exerting an immediate effect and during the total period under study) was $\rho = -0.109$ ($p < 0.001$) for the adult population and $\rho = -0.257$ ($p > 0.001$) for the paediatric population.

Discussion: The results of this study do not coincide with the main results of recent studies that show a positive correlation. However, the Spearman correlation coefficient found for various correlations performed is insignificant. Several factors could have led to this result, namely that Coimbra is a region with low tropospheric ozone levels.

Conclusion: In conclusion, as the concentration of tropospheric ozone increases the number of patients leaving the emergency department of the Coimbra University Hospital and Coimbra Pediatric Hospital with the diagnosis of asthma exacerbation has

slightly decreased, however without statistical significance. Further studies should be performed to reduce the confounding factors found.

Resumo

Introdução: Estão bem estudados os efeitos nefastos que o ozono troposférico tem na função respiratória. É sabido também que estes efeitos em pessoas suscetíveis podem levar ao surgimento de asma ou da sua exacerbação.

Métodos: Durante os anos de 2012 e 2016 recolheram-se dados relativos à concentração diária de ozono troposférico e ao número de doentes que saía dos serviços de urgência dos Hospitais da Universidade de Coimbra e do Hospital Pediátrico de Coimbra com diagnóstico de exacerbação de asma. De seguida realizou-se um estudo de correlação tendo em consideração um efeito imediato e um efeito retardado de um, dois e três dias dos efeitos do ozono troposférico.

Resultados: Verificou-se que existiu uma pequena correlação negativa, mas negligenciável entre número de doentes que saía dos serviços de urgência destes hospitais com diagnóstico de exacerbação de asma e a concentração de ozono troposférico. O coeficiente de correlação de *Spearman* obtido (considerando a concentração média diária de ozono troposférico, exercendo um efeito imediato e durante o período total em estudo) foi de $\rho = -0,109$ ($p < 0,001$) para a população adulta e de $\rho = -0,257$ ($p > 0,001$) para a população pediátrica.

Discussão: Os resultados obtidos neste estudo não são coincidentes com os resultados obtidos por estudos recentes, que apontam para uma correlação positiva. No entanto, o valor de correlação de *Spearman* obtido nas várias correlações efetuadas é negligenciável. Vários fatores poderão ter levado a este resultado, nomeadamente, Coimbra ser uma região com baixos níveis de ozono troposférico.

Conclusão: Conclui-se que à medida que a concentração de ozono troposférico aumenta o número de doentes que saía dos serviços de urgência dos Hospitais da Universidade de Coimbra e do Hospital Pediátrico de Coimbra com o diagnóstico de

exacerbação de asma diminuiu ligeiramente, contudo sem significado estatístico. Estudos posteriores devem ser realizados de forma a diminuir os fatores de confundimento encontrados.

Keywords

Asthma

Exacerbation

Ozone

Palavras chave

Asma

Exacerbação

Ozono

Introdução

A asma é um dos grandes problemas de saúde mundial com prevalência crescente, especialmente na população pediátrica e em sociedades industrializadas. Adicionalmente, tem um peso considerável nos gastos na saúde e na diminuição da produtividade laboral (1-4).

As exacerbações de asma são também uma importante ocorrência a considerar no contexto desta patologia, visto serem um dos principais motivos para o recurso aos serviços de urgência (4). Embora o principal motivo para estas ocorrerem sejam as infecções do trato respiratório (4), a poluição atmosférica também é importante contributo (1, 4).

Do conjunto das moléculas consideradas poluidoras atmosféricas temos o ozono (O_3) troposférico. É assim classificado devido às suas propriedades altamente oxidativas (5). Ele forma-se na troposfera através de reações fotoquímicas com óxidos de azoto ou químicos orgânicos voláteis ou alcança a troposfera através de intrusões provenientes da estratosfera. (3, 6, 7).

Existem estudos que demonstram as consequências nefastas que o ozono tem na função pulmonar. Este, ao entrar nas vias aéreas, vai despoletar múltiplas respostas do trato respiratório, dependendo da quantidade inalada. Bromberg sumaria as respostas agudas tendo por base os resultados obtidos em estudos que utilizam um protocolo de uso intermitente de exercício físico com a exposição a concentrações de ozono entre 100 a 600ppb durante 1 a 4 horas: 1) diminuição variável da capacidade vital acompanhado de desconforto subesternal e tosse; 2) grau variável de inflamação neutrofílica das vias aéreas inferiores; 3) aumento da reatividade brônquica a broncoconstritores inalados; 4) broncoconstrição moderada (8). Vários estudos têm obtido resultados semelhantes (2, 9-13) e outros acrescentam ainda um aumento da permeabilidade epitelial, perturbação da

função ciliar (5), perturbação da resposta imune inata (5, 14) e a potenciação da resposta imune a um alérgico (7, 9, 10, 13, 15). Em concentrações entre 80 e 100ppb, alguns estudos têm demonstrado que pode existir diminuição da função pulmonar (16). No respeitante a concentrações inferiores, os estudos são inconclusivos (16).

Os mecanismos pelos quais estas respostas surgem ainda não estão completamente conhecidos. Contudo, sabe-se que o ozono inalado vai reagir com algumas substâncias presentes na superfície líquida da via aérea. Inicialmente vai interagir com antioxidantes que a protegem. Quando a sua concentração esgota, começam-se a formar produtos de oxidação secundários que vão atuar como segundos mensageiros despoletando as respostas inflamatórias previamente referidas, podendo culminar no desenvolvimento de asma ou da sua exacerbação (5, 8, 9, 13, 17).

Em indivíduos asmáticos, estudos demonstram que as respostas imunoinflamatórias à exposição de ozono estão potenciadas em comparação a um indivíduo saudável (10, 14). Isto resulta de uma imunidade inata com função alterada complementada com uma depleção das defesas antioxidantes (14). Para além disto, a inflamação não se restringe apenas ao recrutamento neutrofílico, mas também ao recrutamento eosinofílico (9, 10).

Na população pediátrica, defende-se que: i) devido a um maior número de ciclos respiratórios por minuto, ii) à imaturidade do sistema imunitário e do desenvolvimento pulmonar, iii) ao menor diâmetro do lúmen das vias aéreas, iiiii) por passarem mais tempo no exterior que os adultos, a concentração de ozono à qual são expostas tende a ser maior (3, 7, 13, 17). Esta situação contribui assim, não só para o surgimento de novos casos de asma (17), como também a existência de casos de exacerbação de asma (6, 7, 12, 18).

A exacerbação de asma é definida pelo Global Initiative for Asthma como episódios caracterizados por um aumento progressivo dos sintomas (dispneia, tosse,

sibilos ou aperto torácico) e uma progressiva diminuição da função pulmonar. Estas ocorrem normalmente em resposta a um agente externo (infecções virais do trato respiratório superior, poléns ou poluentes atmosféricos) e/ou à falta de adesão à medicação de controlo (1). Estudos demonstram que existe uma associação positiva entre os níveis de ozono troposférico e o risco de desenvolver uma exacerbação de asma, seja na população pediátrica ou adulta (2-7, 9, 10, 13, 18-25). A capacidade do ozono potenciar a inflamação das vias aéreas e a resposta a uma exposição posterior a um alérgico desempenham um papel preponderante no seu desenvolvimento (9).

Com este estudo pretende-se avaliar a necessidade do recurso ao serviço de urgência do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC) perante um episódio de exacerbação de asma na população pediátrica e adulta da região de Coimbra durante o período de 2012 a 2016 e a sua correlação com os valores de ozono troposféricos recolhidos no mesmo período. É importante realçar que Coimbra não é uma região com elevados índices de ozono troposférico e como tal o estudo permite uma oportunidade para avaliar a existência da associação anterior em baixas concentrações desta molécula, campo onde não existem muitos estudos realizados. Permitirá também avaliar o panorama na região centro em relação a esta temática.

Materiais e Métodos

1. Dados referentes ao ozono troposférico

A Agência Portuguesa do Ambiente é responsável pela criação e manutenção de uma base de dados *online* sobre a qualidade do ar – QualAr, na qual são registadas as várias medições para aferir a qualidade do ar. Desta base de dados foram recolhidos os valores diários da concentração do ozono troposférico na região de Coimbra entre os anos de 2012 e 2016. Estes valores são registados de hora a hora e foram utilizados para a análise o valor médio destes, arredondado às unidades, e o valor máximo.

2. Dados referentes aos casos diários de exacerbação de asma

Os dados referentes ao número de casos diários com diagnóstico de exacerbação de asma nos serviços de urgência do CHUC foram obtidos apenas no polo Hospital Universitário de Coimbra (HUC) que funciona 24 horas por dia, 7 dias por semana, para a população adulta, e no polo Hospital Pediátrico de Coimbra (HP), para a população pediátrica, recorrendo aos *softwares* destas Unidades de Saúde. Todos os doentes com diagnóstico primário de exacerbação de asma foram selecionados. Para a obtenção dos dados foi requerida autorização aos Diretores do Serviço de Urgência respetivos.

3. Análise estatística

Para a análise estatística foi utilizado o *software IBM® SPSS® Statistics 22* versão 22.0.0.0. Considerou-se estatisticamente significativo um valor de p de duas extremidades < 0.05 .

Tendo em conta a hipótese anteriormente colocada, realizaram-se testes de correlação entre o número de casos diários de exacerbação de asma e a concentração média e máxima diária de ozono troposférico, respetivamente, entre os anos 2012 e 2016.

Foram realizados previamente os testes de normalidade cuja hipótese nula foi rejeitada em pelo menos uma das variáveis. Desta forma, o teste de correlação escolhido foi o teste de correlação de *Spearman*. Foi realizado o teste anterior para análise dos efeitos do ozono troposférico considerando efeito imediato (*lag 0*) e considerando efeito retardado de um (*lag 1*), dois (*lag 2*) e três dias (*lag 3*).

Resultados

1. Análise descritiva

Em relação aos dados referentes aos casos diários de exacerbação de asma verifica-se que ao longo dos cinco anos estudados (2012-2016) saíram do serviço de urgência do CHUC com este diagnóstico 1774 doentes na população adulta e 9180 doentes na população pediátrica. A análise descritiva de cada ano referentes à população adulta e pediátrica está representada nas tabelas seguintes.

	Média	Mínimo	Máximo	Percentil 25	Percentil 50	Percentil 75
2012	0,97	0,00	5,00	0,00	1,00	2,00
2013	0,91	0,00	7,00	0,00	1,00	1,00
2014	1,03	0,00	7,00	0,00	1,00	2,00
2015	0,91	0,00	4,00	0,00	1,00	1,00
2016	1,04	0,00	6,00	0,00	1,00	2,00

Tabela 1 – Análise descritiva dos dados referentes aos casos diários de exacerbação de asma da população adulta durante o período em estudo (2012-2016).

	Média	Mínimo	Máximo	Percentil 25	Percentil 50	Percentil 75
2012	5,51	0,00	17,00	2,00	5,00	8,00
2013	4,70	0,00	15,00	2,00	4,00	7,00
2014	4,74	0,00	19,00	3,00	4,00	6,50
2015	4,87	0,00	16,00	2,50	4,00	7,00
2016	5,30	0,00	21,00	3,00	5,00	7,00

Tabela 2 – Análise descritiva dos dados referentes aos casos diários de exacerbação de asma da população pediátrica durante o período em estudo (2012-2016).

Em relação às medições de ozono troposférico infere-se que ao longo do período de estudo o valor máximo registado foi de $217\mu\text{g}/\text{m}^3$ (correspondente a 108,5ppb). A análise descritiva de cada ano está representada na tabela seguinte.

	Média	Mínimo	Máximo	Percentil 25	Percentil 50	Percentil 75
2012	41,80	0,00	140,00	23,00	41,00	59,00
2013	53,84	0,00	217,00	34,00	54,00	71,00
2014	50,48	1,00	150,00	33,00	51,00	67,00
2015	51,68	1,00	152,00	34,00	52,00	68,00
2016	52,26	1,00	161,00	34,00	53,00	69,00

Tabela 3 – Análise descritiva dos dados referentes ao ozono troposférico em $\mu\text{g}/\text{m}^3$ durante o período em estudo (2012-2016).

É importante referir que: 1) não existem registos de ozono troposférico do dia 18 de setembro de 2016, pelo que os casos com diagnóstico de exacerbação asma correspondentes a este valor de ozono foram excluídos; 2) existem apenas registos parciais do dia 19 de setembro de 2016 e a análise teve em conta apenas os valores registados; 3) os testes realizados em *Lag* 1 levaram à exclusão dos casos com diagnóstico de exacerbação asma do dia 1 de janeiro de 2012, em *Lag* 2 dos dias 1 e 2 de janeiro de 2012 e em *Lag* 3 dos dias 1, 2 e 3 de janeiro de 2012, pois os valores de ozono necessários para o estudo não se enquadravam com o período em estudo.

2. Testes de correlação na população adulta

Os resultados dos testes de correlação estão representados na tabela 4. Analisando os resultados verifica-se que: 1) em *Lag* 0 existe uma correlação negativa estatisticamente significativa para os anos de 2012 para o O₃ máximo e em 2013, 2014, 2016 e a 5 anos para o O₃ médio e máximo; 2) em *Lag* 1 existe uma correlação negativa estatisticamente significativa em 2014 para o O₃ máximo e em 2013, 2016 e a 5 anos para o O₃ médio e máximo. 3) em *Lag* 2 existe uma correlação negativa estatisticamente significativa em 2012, 2016 e a 5 anos para o O₃ médio e máximo. 4) em *Lag* 3 existe uma correlação negativa estatisticamente significativa para os anos 2013, 2014, 2016 e a 5 anos para o O₃ médio e máximo.

<i>Lag</i>	Ano	O ₃ médio		O ₃ máximo	
		<i>Spearman</i>	<i>p</i>	<i>Spearman</i>	<i>p</i>
0	2012	-0,081	0,121	-0,108	0,039
	2013	-0,210	0,000	-0,206	0,000
	2014	-0,117	0,025	-0,169	0,001
	2015	0,021	0,689	-0,030	0,567
	2016	-0,140	0,007	-0,202	0,000
	5 anos	-0,109	0,000	-0,144	0,000

1	2012	-0,047	0,372	-0,077	0,140
	2013	-0,197	0,000	-0,190	0,000
	2014	-0,089	0,088	-0,132	0,012
	2015	-0,011	0,832	-0,023	0,660
	2016	-0,122	0,020	-0,182	0,000
	5 anos	-0,095	0,000	-0,124	0,000
2	2012	-0,035	0,511	-0,056	0,288
	2013	-0,143	0,006	-0,158	0,002
	2014	-0,097	0,064	-0,101	0,053
	2015	0,041	0,439	0,009	0,857
	2016	-0,182	0,000	-0,188	0,000
	5 anos	-0,085	0,000	-0,101	0,000
3	2012	-0,020	0,705	-0,028	0,600
	2013	-0,126	0,016	-0,179	0,001
	2014	-0,147	0,005	-0,105	0,045
	2015	0,016	0,766	-0,018	0,729
	2016	-0,212	0,000	-0,194	0,000
	5 anos	-0,098	0,000	-0,107	0,000

Tabela 4 - Resultados dos testes de correlação efetuados para a população adulta. Análise anual e a 5 anos do período em estudo (2012-2016) em *Lag 0*, *Lag 1*, *Lag 2* e *Lag 3*. Correlacionaram-se os casos diários com diagnóstico de exacerção asma e o valor de O₃ médio e máximo do dia correspondente.

3. Testes de correlação na população pediátrica

Os resultados dos testes de correlação estão representados na tabela 5. Analisando os resultados verifica-se que existe uma correlação negativa estatisticamente significativa em todos os anos individualmente e a 5 anos em *Lag 0*, *Lag 1*, *Lag 2* e *Lag 3*.

Lag	Ano	O ₃ médio		O ₃ máximo	
		Spearman	<i>p</i>	Spearman	<i>p</i>
0	2012	-0,400	0,000	-0,410	0,000
	2013	-0,284	0,000	-0,371	0,000
	2014	-0,182	0,000	-0,185	0,000
	2015	-0,243	0,000	-0,271	0,000
	2016	-0,177	0,001	-0,289	0,000
	5 anos	-0,257	0,000	-0,305	0,000
1	2012	-0,411	0,000	-0,440	0,000
	2013	-0,276	0,000	-0,355	0,000
	2014	-0,167	0,001	-0,179	0,001
	2015	-0,174	0,001	-0,255	0,001
	2016	-0,164	0,002	-0,321	0,000
	5 anos	-0,245	0,000	-0,309	0,000

2	2012	-0,399	0,000	-0,422	0,000
	2013	-0,272	0,000	-0,343	0,000
	2014	-0,186	0,000	-0,185	0,000
	2015	-0,170	0,001	-0,219	0,000
	2016	-0,161	0,002	-0,320	0,000
	5 anos	-0,245	0,000	-0,306	0,000
3	2012	-0,380	0,000	-0,435	0,000
	2013	-0,286	0,000	-0,330	0,000
	2014	-0,208	0,000	-0,201	0,000
	2015	-0,201	0,000	-0,205	0,000
	2016	-0,184	0,000	-0,300	0,000
	5 anos	-0,253	0,000	-0,297	0,000

Tabela 5 - Resultados dos testes de correlação efetuados para a população pediátrica. Análise anual e a 5 anos do período em estudo (2012-2016) em *Lag 0*, *Lag 1*, *Lag 2* e *Lag 3*. Correlacionaram-se os casos diários com diagnóstico de exacerbação asma e o valor de O₃ médio e máximo do dia correspondente.

Discussão

O presente estudo permite inferir uma fraca correlação negativa entre o número de casos com diagnóstico de exacerbação e a concentração de ozono troposférico em ambas as populações em estudo. Esta correlação negativa é ligeiramente menos fraca na população pediátrica do que na adulta. Contudo, os valores negativos de *rho* da correlação de *Spearman* são muito baixos, não permitindo quaisquer conclusões significativas. Estes resultados não vão de encontro aos estudos existentes, que demonstram uma correlação positiva (2-7, 9, 10, 13, 18-25). Apenas um estudo, dos que foram analisados, demonstrava na população pediátrica uma correlação negativa, tendo em conta a concentração de ozono troposférico anual. O mesmo estudo, considerando apenas a concentração de ozono troposférico no verão, já demonstrava uma correlação positiva na população pediátrica, coincidente com os estudos mais recentes (18). Os resultados obtidos podem dever-se ao fato de que Coimbra é uma região com concentrações médias e máximas diárias de ozono troposférico inferiores a 80ppb (limiar a partir do qual existem estudos a demonstrar uma diminuição da função pulmonar (16)) na maioria dos dias. Adicionalmente, podem referir-se outros fatores, que não o ozono troposférico, que despoletam exacerbação de asma e não foram avaliados neste protocolo de estudo. Os mesmos poderão também ser potenciais responsáveis pelos casos registados.

Este estudo apresenta algumas limitações que poderão também justificar os resultados obtidos. Em primeiro lugar, as admissões no serviço de urgência não contabilizam apenas pessoas residentes na cidade de Coimbra e, desta forma, os valores de ozono troposférico a que possam estar sujeitas podem ser diferentes. Em segundo lugar, a existência de uma só estação fixa que realiza as medições de ozono troposférico na área não reflete a verdadeira exposição da população ao ozono troposférico, uma vez que as medições variam consoante múltiplos fatores tais como: a altitude, o tempo total

ao ar livre ou a presença de outros poluidores ambientais. Em terceiro lugar, o uso do diagnóstico definido à saída do serviço de urgência para determinar a amostra pode levar a um viés da mesma, nomeadamente a codificação, nos *softwares* usados nos HUC e HP, de um caso de exacerbação de asma como “outro diagnóstico”. Em quarto lugar, o não-acesso ao historial do doente não permite identificar fatores de risco que possam potenciar o risco de desenvolver uma exacerbação de asma. Em último lugar, não foram contabilizadas potenciais variáveis de confundimento como os aeroalergéneos ou outros poluidores ambientais (nomeadamente a matéria particulada ou os compostos das famílias NH_x e SH_x). Por outro lado, como foi referido, o valor do coeficiente de correlação de *Spearman* observado em todas as correlações efetuadas é negligenciável.

De forma a ultrapassar algumas das limitações suprarreferidas em futuros estudos, poder-se-ão eventualmente não incluir na amostra geral os doentes que recorram ao serviço de urgência em estudo, mas cuja residência atual não seja a região de Coimbra e considerar modelos que permitam analisar individualmente o efeito dos vários fatores no espoletar de uma exacerbação de asma.

Conclusão

No estudo efetuado analisou-se uma possível associação entre o número diário de doentes que saem do serviço de urgência dos CHUC (polos HUC e HP) com o diagnóstico de exacerbação de asma e as concentrações média e máxima diárias do ozono troposférico através de estudos de correlação. Verificou-se que existia uma discreta e estatisticamente negligenciável diminuição do número de idas à urgência com o aumento da concentração de ozono troposférico em ambas as populações em estudo. Este resultado não se encontra convergente com estudos mais recentes que referem uma correlação positiva. No entanto, os valores de correlação de *Spearman* (ρ) obtidos são negligenciáveis. Note-se que a evolução quantitativa habitual dos valores de ozono troposférico na cidade de Coimbra é habitualmente baixa. Novas investigações deverão ser efetuadas de forma a minimizarem as limitações e os fatores de confundimento não considerados neste estudo de forma a confirmar ou rejeitar os resultados do presente trabalho.

Referências bibliográficas

1. GOLD. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2017.
2. Kelly FJ, Fussell JC. Air pollution and airway disease. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2011;41(8):1059-71.
3. Sheffield PE, Knowlton K, Carr JL, Kinney PL. Modeling of regional climate change effects on ground-level ozone and childhood asthma. *American journal of preventive medicine*. 2011;41(3):251-7; quiz A3.
4. Tetreault LF, Doucet M, Gamache P, Fournier M, Brand A, Kosatsky T, et al. Severe and Moderate Asthma Exacerbations in Asthmatic Children and Exposure to Ambient Air Pollutants. *International journal of environmental research and public health*. 2016;13(8).
5. Li Z, Tighe RM, Feng F, Ledford JG, Hollingsworth JW. Genes of innate immunity and the biological response to inhaled ozone. *Journal of biochemical and molecular toxicology*. 2013;27(1):3-16.
6. Shmool JL, Kinnee E, Sheffield PE, Clougherty JE. Spatio-temporal ozone variation in a case-crossover analysis of childhood asthma hospital visits in New York City. *Environmental research*. 2016;147:108-14.
7. Sousa SI, Alvim-Ferraz MC, Martins FG. Health effects of ozone focusing on childhood asthma: what is now known--a review from an epidemiological point of view. *Chemosphere*. 2013;90(7):2051-8.
8. Bromberg PA. Mechanisms of the acute effects of inhaled ozone in humans. *Biochimica et biophysica acta*. 2016;1860(12):2771-81.
9. Hernandez ML, Lay JC, Harris B, Esther CR, Jr., Brickey WJ, Bromberg PA, et al. Atopic asthmatic subjects but not atopic subjects without asthma have enhanced

inflammatory response to ozone. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2010;126(3):537-44.e1.

10. Peden DB. The role of oxidative stress and innate immunity in O₃ and endotoxin-induced human allergic airway disease. *Immunological reviews*. 2011;242(1):91-105.

11. WHO. Review of evidence on health aspects of air pollution — REVIHAAP Project: Technical Report. Copenhagen: World Health Organization, Regional Office for Europe; 2013. Available from: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0004/193108/REVIHAAP-Final-technical-report-final-version.pdf accessed 13 August 2017.

12. Yoda Y, Otani N, Sakurai S, Shima M. Acute effects of summer air pollution on pulmonary function and airway inflammation in healthy young women. *Journal of epidemiology*. 2014;24(4):312-20.

13. Zu K, Liu X, Shi L, Tao G, Loftus CT, Lange S, et al. Concentration-response of short-term ozone exposure and hospital admissions for asthma in Texas. *Environment international*. 2017;104:139-45.

14. Alexis NE, Carlsten C. Interplay of air pollution and asthma immunopathogenesis: a focused review of diesel exhaust and ozone. *International immunopharmacology*. 2014;23(1):347-55.

15. Jenerowicz D, Silny W, Danczak-Pazdrowska A, Polanska A, Osmola-Mankowska A, Olek-Hrab K. Environmental factors and allergic diseases. *Annals of agricultural and environmental medicine : AAEM*. 2012;19(3):475-81.

16. Goodman JE, Prueitt RL, Chandalia J, Sax SN. Evaluation of adverse human lung function effects in controlled ozone exposure studies. *Journal of applied toxicology : JAT*. 2014;34(5):516-24.

17. Auten RL, Foster WM. Biochemical effects of ozone on asthma during postnatal development. *Biochimica et biophysica acta*. 2011;1810(11):1114-9.
18. Samoli E, Nastos PT, Paliatsos AG, Katsouyanni K, Priftis KN. Acute effects of air pollution on pediatric asthma exacerbation: evidence of association and effect modification. *Environmental research*. 2011;111(3):418-24.
19. Gleason JA, Bielory L, Fagliano JA. Associations between ozone, PM2.5, and four pollen types on emergency department pediatric asthma events during the warm season in New Jersey: a case-crossover study. *Environmental research*. 2014;132:421-9.
20. Jacquemin B, Kauffmann F, Pin I, Le Moual N, Bousquet J, Gormand F, et al. Air pollution and asthma control in the Epidemiological study on the Genetics and Environment of Asthma. *Journal of epidemiology and community health*. 2012;66(9):796-802.
21. Ji M, Cohan DS, Bell ML. Meta-analysis of the Association between Short-Term Exposure to Ambient Ozone and Respiratory Hospital Admissions. *Environmental research letters : ERL [Web site]*. 2011;6(2).
22. Kim J, Kim H, Kweon J. Hourly differences in air pollution on the risk of asthma exacerbation. *Environmental pollution (Barking, Essex : 1987)*. 2015;203:15-21.
23. Li R, Jiang N, Liu Q, Huang J, Guo X, Liu F, et al. Impact of Air Pollutants on Outpatient Visits for Acute Respiratory Outcomes. *International journal of environmental research and public health*. 2017;14(1).
24. Noh J, Sohn J, Cho J, Cho SK, Choi YJ, Kim C, et al. Short-term Effects of Ambient Air Pollution on Emergency Department Visits for Asthma: An Assessment of Effect Modification by Prior Allergic Disease History. *Journal of preventive medicine and public health = Yebang Uihakhoe chi*. 2016;49(5):329-41.

25. Silverman RA, Ito K. Age-related association of fine particles and ozone with severe acute asthma in New York City. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2010;125(2):367-73.e5.