



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU  
DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO  
EM MEDICINA**

**PEDRO CARVALHO DOS SANTOS**

**ASMA OCUPACIONAL  
- UMA REVISÃO ATUALIZADA -  
ARTIGO DE REVISÃO**

**ÁREA CIENTÍFICA DE PNEUMOLOGIA**

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:  
DOUTOR ANTÓNIO JORGE CORREIA DE GOUVEIA FERREIRA**

**[FEVEREIRO/2015]**

# **FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

## **ASMA OCUPACIONAL – UMA REVISÃO ATUALIZADA –**

- Pedro Carvalho dos Santos
- Mestrado Integrado em Medicina – 6.º Ano
- Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra
- Morada: Rua Hermengarda Seabra nº93, Coimbrões, Vila Nova de Gaia
- Email: pedrosantos288@gmail.com

**FEVEREIRO/2015**

## ÍNDICE

<b>ÍNDICE</b> .....	<b>2</b>
<b>MÉTODOS</b> .....	<b>6</b>
<b>RESUMO</b> .....	<b>7</b>
<b>PALAVRAS-CHAVE:</b> .....	<b>7</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>8</b>
<b>KEYWORDS</b> .....	<b>8</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b> .....	<b>9</b>
<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>10</b>
<b>DEFINIÇÕES</b> .....	<b>12</b>
<input type="checkbox"/> <b>Asma Ocupacional (AO)</b> .....	<b>12</b>
AO Alérgica ou Imunológica .....	13
AO Induzida por Irritantes .....	13
<input type="checkbox"/> <b>Asma Agravada pelo Trabalho (AAT)</b> .....	<b>14</b>
<b>AGENTES CAUSADORES</b> .....	<b>15</b>
<input type="checkbox"/> <b>Agentes de Alto Peso Molecular (APM)</b> .....	<b>16</b>
Cereais e Farinhas .....	16

Animais de Laboratório .....	18
Marisco .....	19
Látex .....	19
Enzimas.....	20
<input type="checkbox"/> <b>Agentes de Baixo Peso Molecular (BPM).....</b>	<b>22</b>
Ácidos Anidridos.....	22
Metais .....	23
Isocianatos .....	24
Produtos de Limpeza .....	25
Pó de madeira.....	26
<input type="checkbox"/> <b>Exposição a múltiplos agentes .....</b>	<b>26</b>
<input type="checkbox"/> <b>Agentes Causadores de Asma Induzida por Irritantes.....</b>	<b>27</b>
<b>FATORES DE RISCO.....</b>	<b>29</b>
<input type="checkbox"/> <b>Fatores de Risco Individuais.....</b>	<b>29</b>
Atopia .....	29
Fatores Genéticos .....	30
Hiperreactividade Brônquica Inespecífica (HRBI) .....	31
Rinite .....	31
Género .....	32
<input type="checkbox"/> <b>Fatores de Risco Ambientais .....</b>	<b>32</b>
Grau de Exposição.....	32
Formas de Exposição.....	33

Co exposição a poluentes.....	34
<b>DIAGNÓSTICO DE AO .....</b>	<b>35</b>
<input type="checkbox"/> <b>Diagnóstico de AO alérgica .....</b>	<b>35</b>
História Clínica .....	36
Exame Físico .....	38
Testes de Avaliação da Função Pulmonar .....	39
1. Espirometria .....	39
2. Monitorização seriada do PEF.....	40
3. Teste de Provocação Inespecífica (TPI).....	42
Testes Imunológicos.....	43
Teste de Provação Específica (TPE) .....	45
Expetoração Induzida (EI).....	48
Fração Exalada de Óxido Nítrico (F <sub>E</sub> NO) .....	48
<input type="checkbox"/> <b>Diagnóstico de Asma Induzida por Irritantes.....</b>	<b>49</b>
<b>TRATAMENTO .....</b>	<b>50</b>
<input type="checkbox"/> <b>AO Alérgica.....</b>	<b>50</b>
<input type="checkbox"/> <b>AO Induzida por Irritantes .....</b>	<b>53</b>
<input type="checkbox"/> <b>Tratamento Farmacológico .....</b>	<b>54</b>
<b>PREVENÇÃO .....</b>	<b>55</b>
<input type="checkbox"/> <b>Prevenção Primária .....</b>	<b>55</b>

□	<b>Prevenção Secundária.....</b>	<b>58</b>
□	<b>Prevenção Terciária.....</b>	<b>59</b>
□	<b>Rastreio Populacional.....</b>	<b>59</b>
	<b>CONSIDERAÇÕES MÉDICOLEGAIS .....</b>	<b>60</b>
	<b>DISCUSSÃO E CONCLUSÃO .....</b>	<b>62</b>
	<b>AGRADECIMENTOS.....</b>	<b>65</b>
	<b>BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>66</b>

## **MÉTODOS**

O presente artigo de revisão foi realizado com base na pesquisa da literatura científica publicada até 2014 na base de dados PubMed. Esta pesquisa foi realizada na Biblioteca do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, tendo sido utilizadas combinações dos seguintes termos “*Occupational Asthma*”, “*Occupational Asthma AND Definition*”, “*Occupational Asthma AND Causing Agents*”, “*Occupational Asthma AND Risk Factors*”, “*Occupational Asthma AND Diagnosis*”, “*Occupational Asthma AND Management*” e “*Occupational Asthma AND Prevention*”.

Foram impostos limites por língua, aceitando-se artigos escritos em português, inglês, francês ou espanhol, e por data, preferindo-se artigos publicados a partir de 1990 (com algumas exceções, quando relevante). Restringiu-se ainda a pesquisa por tipo de artigo a *guidelines*, meta-análises e revisões.

A seleção dos artigos foi feita primeiramente pelo título e, de seguida, pela leitura dos resumos de todos os que apresentaram um título relevante. Quando o resumo demonstrou ser igualmente relevante, obteve-se a versão completa do texto, sempre que esta se encontrava acessível através da Biblioteca do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra.

Foram ainda consultados manuais pedagógicos referentes a asma ocupacional, nomeadamente o tratado *Asthma in the Workplace*, 4ª edição, 2013 (3).

## **RESUMO**

A Asma Ocupacional (AO) é a doença ocupacional crónica mais comum em muitos países desenvolvidos, sendo objeto de estudo de várias Especialidades médicas e epidemiológicas.

Existem centenas de agentes causadores de AO relatados na literatura, contudo, no contexto de uma investigação médica de AO, o diagnóstico não deve ser apenas baseado na clínica que o doente apresenta. Existe, portanto, a necessidade de o confirmar por meios objetivos, uma vez que um diagnóstico incorreto poderá acarretar consequências deletérias para o trabalhador, seja em termos sanitários, ou no plano socioeconómico.

Atualmente, o médico tem ao seu dispor uma diversidade considerável de exames complementares, dos quais se destaca o TPE como padrão de referência.

Após o diagnóstico, o tratamento da AO não difere da asma clássica, no entanto, o doente não poderá continuar em contacto com o agente causador de asma, o que pode traduzir-se em graves obstáculos profissionais para o trabalhador.

Esta vertente socioeconómica da AO deverá ser resolvida em cooperação com o trabalhador, médico e empregador, pois está comprovado que os doentes com AO que permanecem (de forma inalterada) em contacto com o agente nocivo têm um pior prognóstico, que se traduz num agravamento dos sintomas e num aumento alarmante do risco de vida. Em oposição, os trabalhadores que são tratados de acordo com as recomendações vigentes podem vir a recuperar totalmente do seu quadro sintomatológico, com remissão completa da doença.

## **PALAVRAS-CHAVE:**

*“Occupational Asthma”, “Causing Agents”, “Definitions”, “Diagnosis”, “Management”, “Prevention”.*

## **ABSTRACT**

Occupational Asthma (OA) is the most common chronic occupational disease in many developed countries, being studied by various medical and epidemiological specialties.

There are hundreds of agents causing OA reported in the literature, however, when investigating a patient for OA, the diagnosis should not be based only on the clinic that the patient has. There is therefore the need to confirm it by objective means, since an incorrect diagnosis can lead to deleterious consequences for the worker, whether in health terms, or in the socioeconomic level.

Currently, the physician has at his disposal a considerable range of additional tests, of which stands out the EPT as the reference standard.

After the establishment of the diagnosis, treatment of OA does not differ greatly from classic asthma. However, the patient cannot remain in contact with the causative agent of asthma, which may result in serious obstacles for the professional worker.

The socioeconomic aspect of the AO should be resolved in cooperation with the worker, doctor and employer, as it is proven that patients with AO that remain (in a unaltered manner) in contact with the noxious agent have a worse prognosis, which translates into an increase of symptoms and increased risk of death. In contrast, workers who are treated according to current recommendations are likely to fully recover its symptomatology, with complete remission of the disease.

## **KEYWORDS**

*“Occupational Asthma”, “Causing Agents”, “Definitions”, “Diagnosis”, “Management”, “Prevention”.*

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

AAT – Asma Agravada pelo Trabalho

AO – Asma Ocupacional

APM – Alto Peso Molecular

BPM – Baixo Peso Molecular

DRVA – Síndrome da Disfunção Reativa das Vias Aéreas

EPR – Equipamento de Proteção Respiratória

EUA – Estados Unidos da América

FEON – Fração Exalada de Óxido Nítrico

FEV1 – *Forced Expiratory Volume in first second*

GINA – *Global Initiative for Asthma*

HRB – Hiperreactividade Brônquica

IgE – Imunoglobulina E

IgG4 – Imunoglobulina G4

IL4 – Interleucina 4

mg/m<sup>3</sup> – Miligramas por metro cúbico

PEF – *Peak Expiratory Flow*

ppb – Partes por Bilião

TDI – Diisocianato de Tolueno

TH2 - *T Helper Cell*

TPE – Teste de Provocação Específica

TPI – Teste de Provocação Inespecífica

UI/mL – Unidades Internacionais por Mililitro

WRC – *Western Red Cedar*

## INTRODUÇÃO

A associação entre asma e o trabalho foi primeiramente reconhecida por Hipócrates, que descreveu a presença desta patologia em trabalhadores metalúrgicos, cavaleiros, agricultores e pescadores(3). Segundo Hipócrates, a asma resultaria da introdução de corpos estranhos que depois se transformariam em “concreções” (3).

O estudo moderno das doenças ocupacionais nasceu quando, em 1713, no seu tratado “*Demorbis artificum diatribe*”, Bernardino Ramazzini forneceu importantes dados relativos a algumas doenças ocupacionais que afetavam várias profissões. Ainda no mesmo trabalho, enfatizou a necessidade de serem englobadas na entrevista clínica questões relativas à profissão que o doente exerce e/ou exerceu anteriormente (3, 4).

Outro grande contributo para o estudo das doenças profissionais foi dado em 1832 por Thackrah (5), que estabeleceu, pela primeira vez, uma associação entre asma e três grupos profissionais (torradores de café, chapeleiros e cabeleireiros), sendo também relatada a necessidade de os trabalhadores afetados abandonarem o local de trabalho para que a sua sintomatologia deixasse de se manifestar. Thackrah frisou também, a necessidade de um diagnóstico etiológico preciso para compreender a doença profissional e, conseqüentemente, tratá-la (noção de muito relevo na abordagem da AO) (5).

Os agentes de origem proteica foram os primeiros a serem implicados como causadores de AO, já no princípio do século XX. Relativamente aos agentes químicos, os primeiros relatos de AO causada por estes agentes foram publicados na década de 50 (3).

Originalmente, o diagnóstico de AO era feito com base apenas na história clínica. No entanto, foi reconhecido que a história clínica, *per se*, constituía uma ferramenta

sensível mas pouco específica para o diagnóstico desta patologia. Os testes imunológicos cutâneos e a espirometria foram posteriormente usados para colmatar esta falha, seguidos da avaliação da HRB durante períodos dentro e fora do local de trabalho (3).

Pepys (3) foi o primeiro investigador a documentar a provocação de reações asmáticas através da exposição a agentes ocupacionais em laboratório (teste de provocação específica) (3). Esta metodologia levou à implicação de muitos agentes como causadores de AO e foi, desde então, aceite como exame de referência para o diagnóstico desta patologia (6).

Apesar do desenvolvimento atual das várias metodologias diagnósticas e da compreensão da fisiopatologia da AO, a relação complexa entre o tipo de agente ocupacional, a intensidade da exposição, os fatores de risco pessoais e ambientais e o desenvolvimento de AO ainda hoje não está completamente esclarecida (4).

O presente artigo de revisão tem com propósito reunir e resumir a informação publicada até 2014 sobre Asma Ocupacional, de modo a fornecer uma ferramenta útil no estudo desta patologia ocupacional, que é razão de interesse partilhado de alergologistas, imunologistas, pneumologistas, epidemiologistas e especialistas em medicina do trabalho (4).

## **DEFINIÇÕES**

Segundo a *Global Initiative for Asthma* (GINA) (7), a asma é uma doença heterogénea, geralmente caracterizada por uma inflamação crónica das vias aéreas, sendo definida pela história de sintomas respiratórios como pieira, dispneia, sensação de aperto no peito e tosse.

Os sintomas asmáticos variam ao longo do tempo tanto em intensidade como em variedade e surgem associados a obstrução variável do fluxo aéreo (7).

Antes de definir AO, é importante caracterizar o grupo onde esta doença profissional se insere, ou seja, o da Asma Relacionada com o Trabalho (ART). A AO é apenas uma das várias patologias incluídas neste grupo nosológico, pois o local de trabalho não só induz como também pode despoletar asma, resultando em AO ou Asma Agravada pelo Trabalho (AAT), respetivamente (3).

- **Asma Ocupacional (AO)**

O ponto comum mais importante entre todas as definições de AO é a necessidade de estabelecimento de uma relação causal entre a exposição no local de trabalho e o desenvolvimento de asma (1, 3).

Por relação causal entende-se que o(s) agente(s) causador(es) de AO devem ser capazes de induzir no trabalhador sintomas/sinais característicos de asma, nomeadamente limitação do fluxo aéreo, HRB e inflamação da via aérea (1).

Tendo os aspetos supracitados em conta, Bernstein *et al* (3) definiram esta doença respiratória como uma entidade caracterizada por obstrução variável do fluxo aéreo, e/ou HRB e/ou inflamação da via aérea, devida a etiologias e condições atribuíveis a um

ambiente ocupacional, e não a estímulos encontrados fora do local de trabalho (3). Esta definição é a mais citada na literatura atual, portanto, será a usada neste trabalho.

Dentro do espectro da AO, são diferenciados dois tipos de asma (3). Esta diferenciação é feita consoante a sua instalação após um período de latência (AO alérgica ou imunológica) ou imediatamente após a exposição (AO induzida por irritantes) (3).

### **AO Alérgica ou Imunológica**

Esta categoria, também denominada AO induzida por sensibilizadores (8), consiste num quadro de AO que se manifesta após um período de latência. Este período é necessário para adquirir sensibilização imunomediada, e engloba: *a)* AO causada por um mecanismo mediado por IgE, mecanismo que é comum a todos os agentes de Alto Peso Molecular (APM) e a alguns agentes de Baixo Peso Molecular (BPM), como os sais de platina e ácidos anidridos; *b)* AO induzida por certos agentes etiológicos como os isocianatos e o *Western red cedar* (WRC), aos quais estão associados mecanismos alérgicos e imunológicos ainda não completamente esclarecidos (1).

### **AO Induzida por Irritantes**

Esta categoria, também denominada Asma Não Alérgica ou Não Imune, inclui o Síndrome da Disfunção Reativa das Vias Aéreas (DRVA), e é caracterizada pela ausência de um período de latência para aquisição de sensibilização imunológica (1, 9).

Neste tipo de AO, os sintomas asmáticos (decorrentes de uma ou múltiplas exposições a concentrações irritantes de compostos presentes no local de trabalho) ocorrem horas depois da exposição (9) e são, de forma geral, mais exuberantes que os sintomas de uma AO alérgica (10).

- **Asma Agravada pelo Trabalho (AAT)**

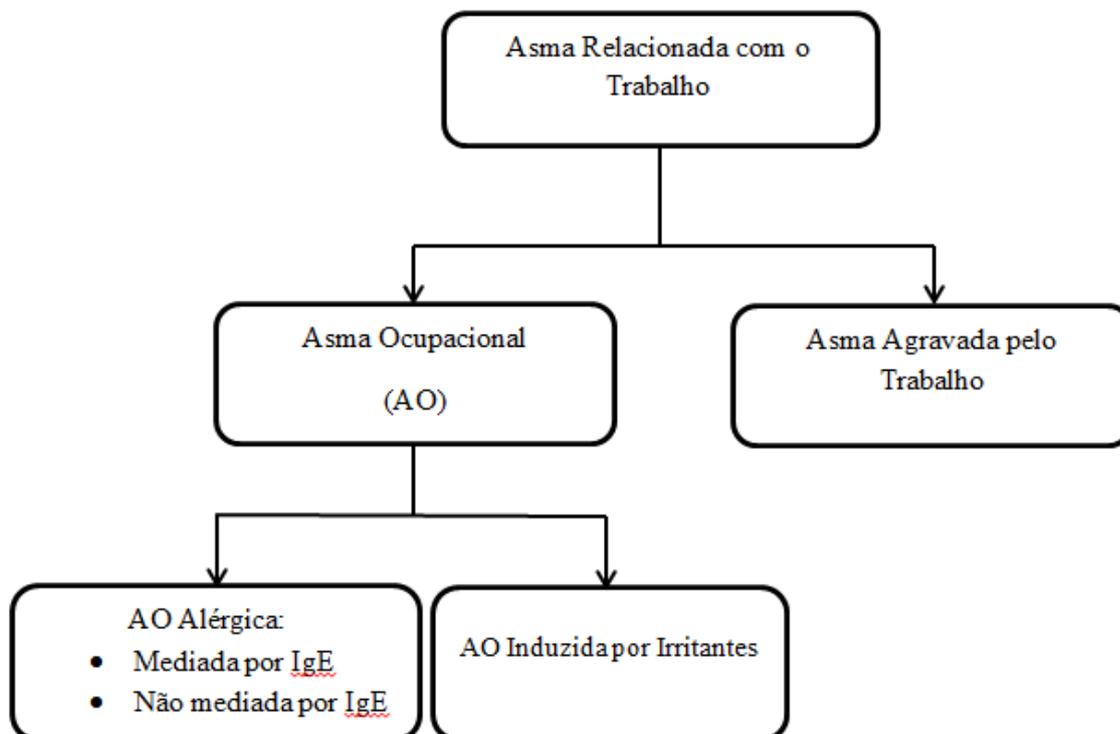
O termo AAT é usado para descrever o agravamento de asma pré-existente ou coincidente (com início na idade adulta) devido à exposição a um agente provocante no local de trabalho (11).

O agravamento da asma pode manifestar-se como um aumento da frequência ou da gravidade dos sintomas asmáticos e/ou pela necessidade de efetuar uma escalada terapêutica para controlo sintomático durante os dias de trabalho (1).

Salienta-se que AO e AAT não são mutuamente exclusivas podendo, raramente, coexistir em alguns trabalhadores (3).

Apesar da caracterização aprofundada da AAT sair do âmbito deste trabalho, é importante apostar na investigação desta doença, que passará pela melhor compreensão da sua fisiopatologia e das suas consequências a longo prazo, uma vez que as implicações socioeconómicas desta patologia são equiparáveis à da AO (3, 12, 13).

**FIGURA 1 – Definições**



## AGENTES CAUSADORES

Os agentes que provocam AO podem ser divididos em dois grupos de acordo com o seu peso molecular: Agentes de Alto Peso Molecular (APM) e de Baixo Peso Molecular (BPM) (2, 3, 14).

Algumas das características gerais destes dois grupos estão exemplificadas na Tabela 1.

**TABELA 1 – Características dos agentes causadores de AO**

	Agentes de APM	Agentes de BPM
<b>Estrutura</b>	Proteínas, polissacarídeos	Químicos, Metais
<b>Duração do período de latência pré-sensibilização</b>	Mais longo	Na generalidade, mais curtos
<b>Sintomatologia Nasal e/ou Ocular</b>	+++	+
<b>Dermatite Associada</b>	Raramente	Possível
<b>Mecanismo Imunológico</b>	Mediado por IgE	Na generalidade, não mediada por IgE
<b>Componente Celular</b>	Eosinófilos	Eosinófilos e Neutrófilos
<b>Teste cutâneo para provocação de reação imediata</b>	Sim	Não
<b>Tipo de reação asmática após teste de provocação</b>	Imediata, dual	Tardia ou atípica
<b>Frequência de Referência Médica</b>	Um terço dos casos	Dois terços dos casos
<b>Meios de Diagnóstico</b>	Vários	Mais limitado

*Adaptado de:* Malo et al, 2009(2)

- **Agentes de Alto Peso Molecular (APM)**

Os agentes de APM, cuja larga maioria são proteínas de origem animal ou vegetal, induzem sensibilização através de um mecanismo imunológico mediado por IgE específicas para o agente em questão (2). Este mecanismo é semelhante ao que está na origem da asma não ocupacional (2, 15).

A sensibilização a agentes de APM pode manifestar-se sob a forma de várias patologias respiratórias como a asma ou rinoconjuntivite (2, 16).

Neste trabalho, iremos abordar os agentes mais frequentemente implicados no desenvolvimento de AO existindo, no entanto uma vasta lista de agentes causadores de AO, que aumenta de extensão a um ritmo anual (2, 15).

### **Cereais e Farinhas**

Os cereais e farinhas foram os primeiros agentes a serem reportados como causadores de AO (3).

O trigo é o cereal mais frequentemente implicado nos casos de sensibilização e de AO, talvez pelo facto de ser também o cereal mais utilizado (2). Contudo, outros cereais também demonstram um grande potencial alergénico, disto sendo exemplo a soja e as epidemias de asma de Barcelona (2).

Os padeiros e pasteleiros (a população mais exposta a estes agentes) estão em risco de desenvolver sensibilização não só às várias farinhas que manuseiam no seu quotidiano, como também a ácaros (17), ou a enzimas (2) adicionadas para um maior controlo do processo de confeção. Neste contexto, a  $\alpha$ -amilase é a enzima mais comumente associada à sensibilização desta população específica (2).

Nos anos 90, surgiram vários testes imunológicos para a determinação do potencial alergénico de vários agentes ocupacionais (3).

As pastelarias, juntamente com as pequenas instalações de animais, foram os primeiros locais de trabalho para os quais foi estabelecida uma relação dose-resposta entre antigénio e sensibilização (2, 18).

Através da análise desta relação, foi estabelecido um valor mínimo de exposição abaixo do qual o risco de sensibilização ao trigo é negligenciável ( $0,2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) (18). Este valor é o atualmente recomendado a nível europeu (2).

No que diz respeito a fatores de risco para sensibilização a estes produtos, os indivíduos atópicos apresentam um maior risco de sensibilização ao trigo, mesmo num grau de exposição baixo. No entanto, os indivíduos não atópicos também podem ficar sensibilizados se estiverem expostos a altas concentrações do agente (18).

Relativamente ao diagnóstico de sensibilização a cereais, e tal como acontece na generalidade do diagnóstico de AO, este não deve ser apenas presuntivo (2). Um estudo (19) demonstrou uma incidência de 16% de sintomas de rinoconjuntivite associada ao trabalho em aprendizes de pasteleiro, sendo que apenas 10% destes indivíduos desenvolveu sensibilização a farinha de trigo.

Pelo exposto, recomenda-se a confirmação objetiva da sensibilização através de testes imunológicos e avaliação funcional (PEF, TPE) (2).

## **Animais de Laboratório**

Os animais de pequeno porte constituem uma causa frequente de AO em técnicos de laboratório e veterinários (2).

De todas as proteínas presentes nestes locais, as proteínas existentes na urina dos animais são provavelmente a fonte de sensibilização mais potente, especialmente proteínas produzidas por ratos macho (2, 3).

Foi reportada uma incidência de 8,9 por 100 indivíduos/ano num estudo que incluía 400 estagiários examinados antes e depois do início da exposição (20). De notar que este valor caiu para 1,3 /100 indivíduos/ano examinados oito anos depois (21).

Estes resultados atestam que o início da sensibilização e, conseqüentemente, dos sintomas é mais comum no período inicial de exposição, verificando-se um intervalo de latência relativamente curto (2).

A mesma série de estudos (20, 21) também concluiu que a existência de atopia, de sintomas respiratórios durante a época dos pólenes, o número de horas de contacto com os animais de laboratório e a alergia a animais domésticos comuns (cães e gatos) eram os principais fatores preditores de sensibilização a animais de laboratório.

Tal como acontecia relativamente aos antigénios presentes nas pastelarias (2), a quantificação dos antigénios aerossolizados presentes nos laboratórios pode ser efetuada com uma precisão aceitável sendo, por isso, recomendada (2).

Como já foi mencionado, as instalações de manutenção de animais representam um local de trabalho pioneiro na avaliação da exposição dos trabalhadores (2).

Neste tipo de instalações, o controlo da exposição/proteção do trabalho deverá ser uma prioridade, devido ao facto de poder ser atingido através de medidas facilmente aplicáveis na prática, tais como a instalação de gaiolas individualmente ventiladas (2, 3).

Os cuidadores dos animais não estão expostos apenas a alergénios de origem animal, mas também a endotoxinas (2). Equaciona-se que a sensibilização induzida por estes agentes não seja mediada por IgE (2).

A exposição a animais de grande porte (como as vacas) também constitui uma causa comum de AO, nomeadamente na Finlândia, onde é a principal causa de AO (22, 23).

### **Marisco**

Vários peixes (24) e mariscos podem causar AO, especialmente caranguejo, por razões ainda não esclarecidas (2), com uma prevalência de AO a situar-se entre 7% e 36% dos trabalhadores expostos (25).

O caranguejo gigante é das espécies de marisco mais estudadas no contexto de AO (26), afetando muitos pescadores canadianos (3, 27). Relativamente a este caso em particular, a sensibilização a caranguejo e história de tabagismo foram positivamente relacionadas como a presença de AO (26).

Pensa-se que os alergénios responsáveis pela sensibilização estão presentes na água e na carne do marisco (2).

### **Látex**

A alergia ao látex constituiu uma verdadeira “epidemia” nos anos 80 (2). Os profissionais de saúde foram particularmente afetados por este tipo de sensibilização (2, 3), sendo que a sua prevalência neste grupo laboral se situava nos 2,5% dos trabalhadores expostos (28).

A sensibilização ao látex manifesta-se na forma de reações cutâneas, patologias respiratórias (nomeadamente asma) ou reações anafilactóides. Para além dos profissionais de saúde, outro grupo afetado foi o dos trabalhadores nas fábricas de luvas

de látex (28), tendo também sido relatados casos de reações anafiláticas com risco de vida em doentes hospitalizados (2).

Inicialmente, o diagnóstico foi dificultado pela falta de extratos com qualidade aceitável para realização de testes cutâneos (2, 29).

A redução deste alergénio nos locais de trabalho afetados (através do uso de luvas com baixo teor de látex ou luvas sem pó) reduziu significativamente o número de casos de sensibilização e doença (3). Esta descoberta veio viabilizar, até certo ponto, a redução do alergénio ocupacional como possível alternativa terapêutica à remoção completa do agente do local de trabalho (2).

De reter que os indivíduos alérgicos a látex podem experienciar uma reação alérgica cruzada a alimentos como a banana, kiwi, abacate e castanha (2).

## **Enzimas**

Este grupo de proteínas é usado como biocatalizador de reações químicas em inúmeros processos industriais, incluindo processamento alimentar, rações para animais, indústria têxtil e farmacêutica (3).

Se a alergia ao látex foi uma causa *major* de AO nos anos 80, a sensibilização a enzimas desempenhou um papel semelhante na década de 70 (30).

A primeira enzima a ser introduzida comercialmente nos EUA e Inglaterra foi a Alcalase<sup>®</sup>, usada no fabrico de detergentes. Três anos após a sua introdução comercial, entrava na constituição de aproximadamente 80% de todos os detergentes contendo enzimas vendidos nos EUA (31, 32).

Pouco tempo depois, surgiram os primeiros casos de sintomas respiratórios relacionados com a inalação de produtos contendo Alcalase<sup>®</sup>, e outro membro da sua família, a Maxatase<sup>®</sup> (33, 34).

No pico de prevalência desta epidemia, em países como a Inglaterra, EUA e Canadá, a frequência de sensibilização dos trabalhadores na indústria dos detergentes enzimáticos da família da Alcalase ® situava-se entre os 20 e 60%, dependendo do grau de exposição (35, 36).

Esta situação “forçou” a implementação de modificações no local de trabalho, tanto a nível estrutural como de procedimentos (nomeadamente encapsulação das enzimas), numa tentativa de reduzir potenciais exposições (37).

Apesar de todas estas medidas preventivas, continuaram a ser reportados casos de sensibilização. Este fenómeno levou ao reconhecimento de que os trabalhadores deveriam ser rastreados regularmente para sensibilização a enzimas, em associação ao cumprimento rigoroso dos procedimentos operacionais de trabalho, de modo a prevenir a presença de poeiras enzimáticas nas atmosferas de trabalho (38).

Como resultado destes acontecimentos, as indústrias que manipulavam produtos contendo enzimas foram o primeiro grupo industrial a implementar, de forma voluntária, um programa de rastreio imunológico, com o objetivo de identificar e monitorizar trabalhadores sensibilizados para estas proteínas (3).

Esta iniciativa tem gozado de grande sucesso na redução do risco de sensibilização a estes produtos (39, 40). No entanto, ainda são relatados anualmente novos casos de sensibilização a enzimas (2), demonstrando que estes métodos ainda carecem de eficácia plena (3).

- **Agentes de Baixo Peso Molecular (BPM)**

Existem, atualmente, cerca de cem mil químicos individualmente registados na *European Chemicals Agency* (41), e novos químicos de BPM estão a ser constantemente introduzidos no mercado (2).

Curiosamente, um estudo elaborado por Jarvis *et al* (42) concluiu que embora exista uma grande variedade de compostos químicos associados a AO, a reatividade bifuncional está fortemente associada ao risco de. Isto sugere que sinergismo químico é um importante mecanismo molecular que conduz ao desenvolvimento de AO. O estudo supracitado também fornece um modelo de regressão logística disponível gratuitamente *online* que poderá representar uma nova ferramenta útil e barata para prever o risco de um químico causar AO (42).

Alguns dos agentes de BPM causadores de AO, nomeadamente os ácidos anidros e os sais de platina, induzem AO através de um mecanismo imunológico mediado por IgE (1). No entanto, para a maioria dos agentes de BPM, o mecanismo pelo qual provocam AO ainda não está bem esclarecido (2, 3).

Nesta secção, iremos abordar apenas os agentes de BPM que constituem as causas mais comuns de AO.

### **Ácidos Anidridos**

Os ácidos anidridos são usados na produção de resinas alquídicas e *epoxy* (2).

As resinas epoxy são amplamente usadas na produção de adesivos, servindo também como material de molde e de isolamento, enquanto que as resinas alkyd servem de base para tintas, vernizes e plásticos (2).

Entre os ácidos anidridos causadores de AO contam-se o anidrido de ftalato (2), o anidrido trimetílico (2, 43), e o anidrido de tetracloroftalato (2, 44) .

Cerca de 2,5% dos trabalhadores expostos a anidrido trimetílico e 8,8% de trabalhadores expostos a outros anidridos demonstram sintomas respiratórios relacionados com o trabalho (2).

Relativamente ao mecanismo fisiopatológico, já foi mencionado que os ácidos anidridos induzem sensibilização através de um mecanismo imunológico mediado por IgE. Tendo sido estabelecida uma associação significativa entre o fenótipo HLA-D3 e a produção de anticorpos IgE específicos para o anidrido trimetílico (2).

Foram detetados anticorpos IgE em 12% dos indivíduos atópicos e 6% dos indivíduos não atópicos expostos a anidrido de tetracloroftalato. Os indivíduos fumadores e atópicos tinham a maior prevalência de anticorpos IgE específicos para este último composto (2, 44).

## **Metais**

Apesar dos metais na primeira série da tabela periódica apresentarem um maior potencial sensibilizante, a maioria dos casos de AO provocados por metais relacionam-se com a exposição a sais de platina e alumínio (2).

Os sais de platina, particularmente os haletenos, são mais potentes na indução da sensibilização e asma do que qualquer outro sal metálico (2). Em algumas fábricas, o risco cumulativo de sensibilização podem atingir os 51% aos 5 anos de exposição (2).

Fumar representa um grande fator de risco para a aquisição de sensibilização, ao contrário da atopia ou da HRBI (2). O fenótipo HLA-DR3 foi associado a um aumento significativo do risco de sensibilização cutânea aos sais de platina (2).

A prevalência da sensibilização correlaciona-se intimamente com a prevalência de AO. O teste de picada apresenta uma alta sensibilidade e especificidade para a deteção de doentes com AO, tendo sido definida uma concentração máxima de 1g/L de hexoplatinato de sódio para testes cutâneos e de HRB devido ao facto desta concentração não induzir resultados falsos positivos (2).

O Valor Limite de Exposição Ocupacional para a exposição a sais de platina é de 2 ug/m<sup>3</sup>, desconhecendo-se, contudo, se este limite previne a sensibilização de trabalhadores na totalidade. A prevenção secundária por rastreio médico através do teste epicutâneo e questionário tem sido recomendada (45).

### **Isocianatos**

Em muitas partes do mundo, os isocianatos são a causa mais comum de AO (2, 3).

Todos os compostos pertencentes a este grupo têm na sua constituição grupos N=C=O altamente reativos, o que explica as suas propriedades sensibilizantes (2).

A prevalência de AO induzida por isocianatos varia entre 5 e 10% dos trabalhadores expostos (2). Mais recentemente, assistiu-se a uma diminuição dos valores anteriormente descritos, podendo esta ser devida à diminuição da concentração máxima permitida de 20 ppb para 5 ppb (46).

No que toca à via de sensibilização, pensa-se que esta ocorra por via cutânea (2).

Apesar dos mecanismos responsáveis pelo desenvolvimento de AO por isocianatos terem sido amplamente estudados, ainda existe alguma controvérsia relativa à sua patogénese, mais especificamente no que toca a estabelecer se a patologia é resultante de mediação por IgE (2).

Foram detetados anticorpos IgE específicos para diisocianato de tolueno (TDI) apenas numa minoria de trabalhadores em vários estudos (2). As biópsias brônquicas de

doentes com AO induzida por isocianatos revelaram ausência de IL-4, independentemente da resposta ao teste de provocação, sugerindo que esta doença não é mediada por IgE (2).

As características da inflamação da via aérea desta AO são semelhantes às características da asma comum. Tanto neutrófilos como eosinófilos são encontrados na expetoração induzida e na lavagem broncoalveolar (2).

Tal como para grande parte dos agentes de BPM, a atopia não constitui um fator de risco para sensibilização (2). No entanto, a deteção de antígenos HLA de classe II tem sido implicada como fator predisponente.

Curiosamente, pensa-se que a homozigotia para o alelo confere proteção para a AO induzida por TDI (47).

### **Produtos de Limpeza**

A exposição a produtos de limpeza tem sido associada a um aumento do risco de desenvolver asma (48). Muitos produtos de limpeza e de esterilização podem causar AO (2).

Entre os agentes mais estudados encontra-se o glutaraldeído (49), usado na desinfeção de equipamento sensível ao calor como os endoscópios de fibra ótica e na revelação de radiografias.

Os profissionais de limpeza estão expostos a muitos possíveis sensibilizadores. De salientar a lixívia, amónia e o ácido hidrocloreídrico (48). A maioria destes agentes é de BPM, não sendo claro se atuam através de um mecanismo mediado por IgE (2).

De referir que muitos destes produtos são irritantes e podem interagir com outros sensibilizadores para potenciar a indução asma (2).

## **Pó de madeira**

Muitas espécies de madeira já foram associadas a AO (2). No entanto, a maioria dos casos de AO associada a estes agentes foi publicada na forma de relatos de caso, com a exceção notável do *Western Red Cedar* (WRC), que tem sido objetivo de um estudo aprofundado (50).

A prevalência de ART devida a WRC em serrações vai entre 1,6 e 13,5%, estando diretamente relacionada como o nível de exposição (50). Atualmente, a concentração permitida de pó de WRC nas serrações é de  $1\text{mg}/\text{m}^3$  (2).

O ácido plicático, um agente de BPM presente essencialmente no WRC, foi identificado como o agente responsável pelo desenvolvimento de AO (2, 50, 51).

No que toca a patogenia, esta é semelhante à dos isocianatos e, tal como para este grupo de compostos, ainda não está completamente esclarecida, mas poderá tratar-se de uma combinação entre fatores imunológicos e não imunológicos (2).

Relativamente a AO causada por outros tipos de pó de madeira que não o WRC, foram detetados anticorpos IgE específicos nalguns casos, mas na maioria dos estudos isto não ocorre (2).

- **Exposição a múltiplos agentes**

Em muitas profissões, os trabalhadores são expostos a mais que um agente de APM, BPM e/ou irritantes. Algumas destas atividades e respetivos agentes com os quais contactam encontram-se descritas na Tabela 2.

Os trabalhadores na área da saúde constituem o grupo mais citado nesta situação, chegando a contabilizar 16% dos casos de ART nos EUA (2). Neste grupo, os

profissionais em maior risco são os envolvidos na limpeza dos instrumentos, os expostos a luvas com pó de látex e os que administram medicação aerossolizada (2).

Os cabeleireiros também estão expostos a múltiplos agentes sensibilizadores (2, 52), sendo os sais de persulfato os agentes mais frequentemente implicados como causa de AO neste grupo profissional. O mecanismo patogénico pelo qual este tipo de sais induz AO ainda não está esclarecido (52).

Os agricultores também estão expostos a um grande leque de agentes de diversas origens (proteica, animal, química) (2). A exposição a pesticidas organofosforados também está associada a HRB e asma. Os pesticidas também têm a capacidade de modular as reações inflamatórias a endotoxinas e alergénios, estando associados a asma atópica.

- **Agentes Causadores de Asma Induzida por Irritantes**

Os gases irritantes usados na Primeira Guerra Mundial, os derrames acidentais em desastres rodoviários e acontecimentos trágicos como a catástrofe de Bhopal (53) ou do atentado ao *World Trade Center* (54, 55) são exemplos de eventos que resultaram naquilo que é denominado como AO induzida por irritantes (9, 56).

Nos minutos ou horas após a exposição acidental (geralmente por inalação) a um determinado irritante (ou a concentrações irritantes), os indivíduos expostos começam a sentir uma sensação de inflamação no nariz e garganta, seguida por sintomas asmáticos (9). A tosse é geralmente mais exuberante que a pieira (2, 3) .

Muitos agentes já foram implicados como causadores deste tipo particular de asma, com os vapores e os aerossóis a serem considerados mais perigosos que as partículas secas(2). O cloro e a amónia são os agentes mais frequentemente reportados (2).

Geralmente, os trabalhadores afetados dirigem-se imediatamente ao serviço de urgência, onde são lhes são administrados broncodilatadores e oxigénio (2). No entanto, estes trabalhadores deviam ser tratados com corticosteroides orais e inalados que têm um efeito benéfico na asma induzida por irritantes (2, 9).

Para além disto, o risco de obstrução da via aérea e HRBI permanente não é negligenciável (2) sendo recomendada uma consulta de seguimento no especialista (2, 9). É também importante ter em mente que o risco de exposição a concentrações irritantes de um determinado produto é transversal a muitas profissões (2).

**TABELA 2 – Profissões de risco**

<b>Indústria</b>	<b>Agentes</b>
<b>Trabalhadores de saúde</b>	Limpeza/ Esterilização
	Metais de uso dentário
	Metacrilatos
	Medicação Aerossolizada (ribavirina, pentamidina)
	Químicos (ácido acético)
	Látex
<b>Cabeleireiros</b>	Sais de persulfato, tintas reativas
	Agentes para despigmentação capilar
	Látex
<b>Agricultores</b>	Herbicidas, inseticidas, fungicidas
	Endotoxinas
	Alergénio de origem animal
<b>Pasteleiros e Padeiros</b>	Cereais
	Enzimas
<b>Mecânicos de automóveis</b>	Isocianatos
	Acrilatos
	Aminas

*Adaptado de:* Malo et al, 2009(2)

## **FATORES DE RISCO**

- **Fatores de Risco Individuais**

A observação empírica de que apenas alguns indivíduos desenvolviam AO apesar de todos os trabalhadores estarem sujeitos ao mesmo nível de exposição, levou à investigação de fatores de suscetibilidade individual (57).

Atopia, fatores genéticos, rinite, HRBI pré-existente e género do trabalhador (57) são os fatores de risco individuais mais investigados na literatura e, portanto, serão os abordados neste capítulo.

### **Atopia**

A atopia tem sido consistentemente citada como um fator de risco *major* para o desenvolvimento de AO em resposta à exposição à maioria dos agentes de APM (57, 58). Para alguns agentes de BPM, como os ácidos anidridos (2) ou os sais de platina (2), esta associação também é possível (embora controversa) (57).

A atopia, definida como uma propensão aumentada para a produção de anticorpos IgE como resposta ao contacto com baixas doses de alergénios ambientais comuns (3, 57), pode ser avaliada através da pesquisa de anticorpos IgE específicos para alergénios comuns (57).

Não obstante, a existência de atopia não é considerada um marcador fiável para excluir trabalhadores potencialmente suscetíveis de postos de trabalho de risco (3, 57, 58), devido à grande prevalência deste traço na população geral (59).

Relativamente a agentes específicos, alguns estudos (60, 61) sugerem que a atopia pode representar um forte fator de risco para a sensibilização a animais de laboratório

em trabalhadores com um baixo grau de exposição. Contudo, a sensibilização a alérgenos comuns (p.ex. animais domésticos) anterior à exposição ao alérgeno ocupacional, pode representar um fator de risco mais significativo para o desenvolvimento de AO do que a atopia (62)

Num estudo prospetivo (63) foi demonstrado que a combinação de atopia com uma quantificação total de IgE superior a 100 UI/mL constituía um bom preditor para o desenvolvimento de sensibilização a animais de laboratório.

Ainda de acordo com o estudo anterior (63), a utilização dos critérios supracitados poderia possibilitar a prevenção da sensibilização ocupacional em aproximadamente 50%, apresentando menos de 10% de previsões falsas positivas.

### **Fatores Genéticos**

Com os recentes avanços em genética humana, a investigação tem sido direcionada para a suscetibilidade genética para o desenvolvimento de AO (3, 57)

Vários estudos têm estabelecido associações significativas entre AO devida a vários agente de APM e BPM (p.ex. isocianatos, WRC, anidridos, sais de platina, látex, animais de laboratório) e as moléculas HLA da classe II (envolvidas na apresentação de antígenos processados aos linfócitos T) (64).

Os genes associados com a diferenciação dos linfócitos TH2 também foram sugeridos como fatores de risco para o desenvolvimento de AO por isocianatos, nomeadamente o genótipo IL-4RA II isolado e em combinação com o IL-13 (57).

No geral, a informação disponível atualmente indica que, num contexto de AO, a utilização dos testes genéticos é limitada em termos diagnósticos e preventivos(57). Ainda não está esclarecida a razão pela qual um gene pode representar um fator de risco em algumas populações e não noutras (57). A título de exemplo, o alelo

HLADQB1\*0501 está associado a uma maior suscetibilidade de desenvolver anticorpos IgE específicos para ácidos anidridos (57), enquanto que atua como um fator protetor para a AO devida a isocianatos e ao ácido plicático (57).

Existem também provas convincentes que a suscetibilidade à AO é influenciada por uma plethora de fatores ambientais que parecem interagir com alguns determinantes genéticos (57). Estas observações vêm frisar a importância da medição da exposição ambiental no âmbito dos estudos genéticos de AO (57).

### **Hiperreactividade Brônquica Inespecífica (HRBI)**

Recentemente, estudos prospectivos de *coorte* (57) englobando indivíduos que estavam a iniciar a sua atividade em locais com exposição a agentes ocupacionais forneceram evidência formal de que a existência de HRBI basal e um diagnóstico clínico de asma estão associadas a um maior risco de AO.

### **Rinite**

A rinite ocupacional (16) e rinite não relacionada com o trabalho (21) são consideradas fatores de risco independentes para sensibilização mediada por IgE a agentes de APM.

A rinite ocupacional deve ser considerada um marcador precoce de AO (16), visto que, geralmente, precede o desenvolvimento de AO, especialmente quando esta é provocada por agentes de APM (11, 16). Ainda está por estimar a percentagem de doentes com rinite ocupacional que irão desenvolver AO (16, 57).

Entre estagiários de centros de investigação com animais (65), o valor preditivo dos sintomas nasais relacionados com o trabalho para o desenvolvimento de AO foi apenas de 11,4%, ao longo de um período de 44 meses de seguimento.

## **Género**

A diferença entre a incidência de AO entre mulheres e homens tem sido atribuída à diferente distribuição dos sexos pelas profissões (57).

A título de exemplo, num rastreio de trabalhadores expostos a alergénios de caranguejo gigante, a prevalência de AO foi marcadamente maior em mulheres do que em homens. No entanto, esta diferença deveu-se à maior representação feminina em postos de trabalho como maior exposição (27, 66).

- **Fatores de Risco Ambientais**

Os fatores de risco ambientais que estão potencialmente envolvidos no desenvolvimento de AO incluem o grau de exposição ao agente suspeito, o modo ou via de exposição a este agente e a co exposição a poluentes no local de trabalho (57).

## **Grau de Exposição**

A avaliação da curva dose-resposta entre o grau de exposição e o desenvolvimento de sensibilização foi significativamente melhorada nos últimos anos (57). Este desenvolvimento deveu-se a técnicas imunológicas para a medição de baixas concentrações de alergénios no local de trabalho, ao uso de técnicas de amostragem e à implementação de estudos de *coorte* (57).

A determinação da relação dose-resposta teve um grande impacto no estabelecimento de limiares máximos de exposição com vista à prevenção de sensibilização (67). Contudo, permanece incerta a importância relativa do pico *versus* níveis medianos mantidos, do risco de sensibilização a baixas concentrações e da forma da curva de dose-resposta (57).

Um grande estudo transversal holandês (68) com aprendizes de pasteleiro, documentou uma curva dose-resposta em forma de sino, especialmente para a exposição cumulativa de sensibilização ao trigo com sensibilização por IgE, sintomas respiratórios alérgicos e asma. Todavia, esta curva pode dever-se ao efeito do trabalhador saudável (69).

Estas descobertas sugerem uma tolerância a altas doses de alergénios, associada a uma modificação da resposta mediada por células Th2 (70). Este mesmo fenómeno já foi descrito para alergénios de gato em crianças (57). Esta hipótese requer mais estudos para validação (57).

### **Formas de Exposição**

Modos de exposição diferentes ao mesmo agente de APM podem resultar em diferentes padrões de resposta imunológica (57).

Durante as epidemias de asma causadas por exposição poeira de soja (71), as populações ficaram sensibilizadas às proteínas de BPM *Gly m 1* e *Gly m 2* presentes na casca da soja (72). Pelo contrário, os pasteleiros encontram-se predominantemente sensibilizados a proteínas de APM da soja, presentes tanto na casca como na farinha desta leguminosa (72).

Curiosamente, existe evidência que o trabalhador pode desenvolver reatividade das vias aéreas especificamente direcionada para uma forma de um agente de BPM (p.ex. vapores de monómeros de isocianatos *versus* prepolimeros de isocianatos ou poeira de resina de formaldeído *versus* formaldeído gasoso) (57).

A extensão pela qual as propriedades físico químicas de agentes de BPM, tais como a solubilidade ou a volatilidade, podem influenciar os padrões de deposição nas vias

aéreas e o potencial para induzir sensibilização ainda não foi satisfatoriamente investigada (57).

Existe evidência (57) de que a exposição dérmica a agentes de BPM pode induzir sensibilização respiratória mediada por IgE, bem como desenvolvimento de inflamação eosinofílica da via aérea e de hipereactividade para estes agentes (2).

### **Co exposição a poluentes**

Existem provas crescentes de que os poluentes ambientais, tais como o ozono, óxido nítrico, fumo de tabaco, partículas de fumo de diesel e endotoxinas atuam com irritantes respiratórios, tóxicos e adjuvantes ou vetores de alérgenos, contribuindo para a incidência de patologia respiratória no local de trabalho (73). Não obstante, a informação é limitada no que toca à potencial interação entre poluentes ambientais e os agentes sensibilizadores ocupacionais (57).

Fumar tem sido implicado como um fator de risco significativo para o desenvolvimento de sensibilização para um grande número de agentes ocupacionais, tais como alérgenos de origem animal (p.ex. animais de laboratório, caranguejo gigante) e para agentes de BPM (p.ex. sais de platina, ácidos anidridos) (3, 57).

A exposição a endotoxinas (componentes da membrana externa de bactérias *Gram* negativas), pode ocorrer em várias profissões (57, 74). Estes componentes parecem ter a capacidade de afetar a sensibilização alérgica a alguns agentes, induzir sintomas asmáticos e inflamação neutrofílica da via aérea (74).

## DIAGNÓSTICO DE AO

- **Diagnóstico de AO alérgica**

No contexto de uma suspeita de AO, um diagnóstico correto e atempado oferece a perspectiva incomum de cura da doença (75). Reciprocamente, um diagnóstico incorreto e/ou tardio pode impedir o controlo do quadro sintomático e potenciar um pior prognóstico ou condicionar adversidades económicas desnecessárias (75).

Na abordagem de um possível caso de AO, existem várias etapas a serem cumpridas (76-78): *a*) Questionar o doente, recolhendo uma história sugestiva de AO (juntamente com informação sobre a possível exposição); *b*) Confirmar a existência de asma; *c*) Estabelecer uma relação entre o quadro asmático e a exposição ocupacional; *d*) Confirmar da sensibilização ao agente ocupacional;

Para atingir estes objetivos, o médico dispõe de várias ferramentas diagnósticas, sendo as mais importantes a história clínica, a espirometria, a monitorização seriada do *Peak Expiratory Flow* (Débito Expiratório Máximo Instantâneo) (PEF/DEMI), os testes imunológicos, e, finalmente, o teste de provocação específica (3, 11, 79).

Não obstante o teste de provocação específica ser considerado o exame de referência para o diagnóstico de AO (3), todas as etapas envolvidas na investigação têm um valor importante, contribuindo individualmente para o diagnóstico de AO. Pelo exposto, se os testes iniciais forem suficientes para estabelecer o diagnóstico, a realização do teste de provocação específica poderá não ser necessária (3). Finalmente, combinar vários exames objetivos aumenta a probabilidade de se chegar a um diagnóstico correto (80).

Os trabalhadores cuja AO é diagnosticada precocemente, e que conseqüentemente deixam de estar expostos ao agente causal, apresentam melhor prognóstico em termos

de prevalência de sintomatologia grave, necessidade de medicação para controlo sintomático e de diminuição do volume expiratório forçado num segundo (FEV1), comparativamente a trabalhadores que permanecem expostos ao agente nocivo (75, 81).

Por conseguinte, os benefícios de um diagnóstico precoce devem ser tidos em conta pelo empregador, médico e trabalhador (3, 75).

O diagnóstico de AO acarreta consequências médicas e sociais muito significativas (23). Orientar o doente baseando-se apenas na impressão clínica pode resultar na continuação da exposição, com conseqüente agravamento da AO não diagnosticada (81) ou, pelo contrário, pode levar a uma remoção desnecessária do indivíduo do seu posto de trabalho, com consequências socioeconómicas deletérias (23, 77).

### **História Clínica**

Quando um trabalhador apresenta episódios recorrentes de pieira, dispneia, tosse, e/ou aperto no peito, na aparente sequência de uma exposição continuada a determinado agente, deve ser avaliado por um médico relativamente à hipótese de se tratar de um caso de ART (11, 75, 79, 82, 83)

A história clínica é a primeira ferramenta a ser usada pelo médico quando este se depara com um possível caso de AO (3, 10, 11, 75, 79). Contudo, não deve ser usada isoladamente como elemento diagnóstico de AO (3, 10, 11, 75, 79, 84), mesmo que se trate de um quadro muito sugestivo, num doente exposto a um agente reconhecidamente sensibilizador (79, 84-86).

Foi demonstrado que, mesmo quando usado por médicos experientes, o valor preditivo de um questionário “positivo” (indicativo de AO) era apenas de 63%, com um valor preditivo de um questionário “negativo” de 83% (84). Estas conclusões foram corroboradas por outros estudos (29, 59).

O paradigma de um caso de AO é o do trabalhador cujos sintomas asmáticos agravam no local de trabalho e melhoram durante os fins de semana e férias (80).

Contudo, o padrão sintomatológico habitual não se verifica em alguns indivíduos, com o quadro clínico a manifestar-se fora do local de trabalho, ou até ser desencadeado pela exposição a agentes irritantes como o ar frio, fumos ou exercício (80).

Em alguns casos, os sintomas manifestam-se quando a pessoa já se encontra em casa, acordando o indivíduo durante a noite (80).

Em última análise, os sintomas podem até prolongar-se pelos períodos fora do local de trabalho sem que o doente se aperceba de algum tipo de melhoria sintomatológica (80), sendo que este último padrão é mais comum em agentes de LMW, e constitui um obstáculo ao diagnóstico atempado (79).

A ocorrência simultânea (ou precedente) de sintomas não respiratórios como rinoconjuntivite, *rash* cutâneo, febre, artralguas ou mialgias especialmente em trabalhadores expostos a agentes sensibilizadores de APM (11, 16, 79), sendo que o risco de desenvolver AO é máximo no ano após o aparecimento da rinoconjuntivite (87)

No que toca ao período entre exposição e o estabelecimento do quadro, é importante inquirir o doente sobre o intervalo de tempo entre a sua contratação e a instalação dos sintomas (79).

O período de latência pode ir de semanas a anos após a primeira exposição, sendo mais curto no caso de exposição a agentes de BPM (88), observando-se um risco máximo de desenvolver sensibilização nos primeiros 2 anos após a exposição inicial (10, 11, 88).

O levantamento exaustivo de uma história ocupacional também se reveste de grande importância (79). O médico deverá obter informação sobre as funções que o trabalhador desempenhou no seu posto atual e trabalhos passados, bem como

substâncias e materiais usados no local de trabalho, uso de material de proteção, condições ambientais do local de trabalho e, se possível, a data da última exposição ao agente suspeito (79).

Como nota final, seguem as questões publicadas pelo *American College of Chest Physicians* (ACCP) com o intuito de auxiliarem uma primeira abordagem clínica que, à luz das vicissitudes atuais a que o médico está sujeito, terá de ser rigorosa, objetiva e sucinta (11):

- Apercebeu-se de alguma mudança no método/processo de trabalho antes do início dos sintomas?

- Houve algum tipo de exposição anormal a alguma substância nas 24h precedentes ao início dos sintomas?

- Os seus sintomas diferem durante os períodos que passa fora do local de trabalho, tais como fins de semana ou férias?

- Teve outros sintomas como rinite alérgica e/ou conjuntivite alérgica que também agravam durante o período laboral?

### **Exame Físico**

O exame físico desempenha um papel secundário no diagnóstico de AO (3).

À auscultação podem ser detetados sibilos se esta for efetuada durante ou imediatamente após o turno de trabalho, caso contrário, esta geralmente encontra-se sem alterações (3, 11).

O exame físico é bastante relevante na exclusão de patologias que cursam com sintomas respiratórios, nomeadamente insuficiência cardíaca congestiva, doenças do tecido conjuntivo e outras doenças sistémicas (3). Uma radiografia do tórax é geralmente suficiente para excluir causas não asmáticas de sintomas respiratórios (3).

## **Testes de Avaliação da Função Pulmonar**

Os testes diagnósticos para ART podem ser divididos em testes que evidenciam asma em relação à normalidade ou outras doenças pulmonares, testes que identificam o local de trabalho como a causa dos sintomas respiratórios, e testes que identificam o agente causador de AO (14).

O grau de prova necessário depende das consequências que o diagnóstico de AO irá acarretar para o trabalhador (14). Se é provável que o doente perca o seu posto de trabalho, o diagnóstico deverá ser confirmado e o agente causal identificado (14). Se houver a possibilidade de recolocar o doente num posto de trabalho sem exposição e sem perdas económicas/profissionais, um diagnóstico com um grau de precisão tão elevado já não será necessário (14).

Depois de recolhida uma história clínica adequada e realizado um exame físico completo, o médico tem de confirmar de forma objetiva se o doente sofre de asma (11, 79).

Segundo as recomendações da *British Thoracic Society* (BTS) (89) o diagnóstico de asma depende da demonstração objetiva de obstrução varável das vias aéreas durante curtos períodos de tempo. A espirometria e a monitorização do PEF avaliam indiretamente a obstrução das vias aéreas e são os testes mais utilizados para o diagnóstico de asma (11).

### **1. Espirometria**

A espirometria assume um papel importante no contexto de uma investigação de AO, não como exame diagnóstico, mas como diagnóstico diferencial de outras situações que podem causar dispneia (3).

O teste espirométrico avalia a obstrução das vias aéreas e a sua eventual reversibilidade após a inalação de um agente broncodilatador (79). Consider-se um teste positivo quando é observada um aumento do FEV1 superior a 12% e 200 mL relativamente ao teste pré inalação (11).

No entanto, é de salientar que é necessário algum treino e experiência profissional para obter informação fiável e para avaliar corretamente os resultados obtidos (80).

Especificamente em relação à AO, a realização de uma espirometria numa consulta de rotina raramente é adequada ou suficiente para o estabelecimento da presença de asma, uma vez que grande parte dos trabalhadores com AO pode apresentar uma espirometria normal quando observados por rotina (3, 11, 90).

A espirometria de rastreio poderá também detetar casos de AO em populações de trabalhadores em risco, no entanto, esta estratégia é bastante menos sensível do que o rastreio apenas através da história clínica (80).

## **2. Monitorização seriada do PEF**

A monitorização seriada do PEF dentro e fora do local de trabalho é uma prova de uso corrente na investigação de um possível caso de AO (75, 80, 87).

Este método consiste na monitorização do PEF do trabalhador durante um determinado período de tempo, com registos várias vezes por dia, e tem como objetivo avaliar a relação de eventuais mudanças no calibre das vias aéreas com exposição ocupacional (80). Deste modo, o médico tem a possibilidade de averiguar se o doente apresenta obstrução variável da via aérea relacionada com exposição no local de trabalho (80).

No que toca à duração do teste, ainda não foi encontrado consenso neste aspeto, no entanto, estabeleceu-se um período não inferior a três semanas contínuas (11). Um período de teste longo é recomendado, uma vez que pode levar vários dias para que a exposição ao agente induza mudanças no PEF ou para ocorrer recuperação nos períodos fora do local de trabalho (11), nestas semanas, inclui-se um período em que o doente se mantém a trabalhar, e outro em que está fora do seu local de trabalho (11).

São recomendadas pelo menos quatro medições ao longo do dia (três registos por medição, sendo apenas anotado a medição com maior qualidade) (75, 80).

Em termos dos dados obtidos, é possível recolher informação de boa qualidade em aproximadamente dois terços dos casos, após treino adequado (75, 87).

No que toca à interpretação da monitorização seriada do PEF, nenhuma das técnicas disponíveis é aceite universalmente. Os registos podem ser convertidos em gráfico e interpretados visualmente (59) de forma a determinar um eventual padrão de diminuição do PEF durante as semanas de trabalho relativamente às semanas fora do local de trabalho (75). Outra alternativa é a identificação de um padrão de variabilidade significativo no PEF (20% de variação entre o valor máximo e mínimo durante o dia) (75).

Um método mais sofisticado consiste na análise computadorizada dos dados obtidos, com recurso ao *software* OASYS (91), que também demonstrou uma sensibilidade e especificidade de 75 e 94% respetivamente (75). Esta última alternativa está obter uma adesão crescente, estando já estabelecido o seu bom valor diagnóstico (59, 87, 91).

Na generalidade, este método demonstra poucos falsos positivos mas ainda gera alguns falsos negativos (59).

A monitorização seriada do PEF apresenta bastantes vantagens: entre as mais importantes contam-se a medição da função pulmonar em “ambiente real” de maneira

simples e barata, a possibilidade de ser realizado em instalações não especializadas, o facto de poder diferenciar AO de asma não ocupacional (75, 80).

Algumas das limitações deste método são a sua dependência da colaboração do doente, a necessidade de reexposição do trabalhador a um ambiente deletério para a sua saúde e o facto da realização do teste implicar períodos fora do local de trabalho, o que pode conduzir a consequências profissionais para o doente (75, 80).

Em conclusão, a monitorização seriada do PEF é um método fiável para confirmar a relação entre asma e exposição ocupacional (11). Trata-se de um teste simples, prático e passível de ser realizado em instalações não especializadas, devendo ser realizado sempre que possível no contexto de uma investigação de AO (11). A correta interpretação dos dados recolhidos é crucial, devendo ser realizada por profissionais com experiência neste campo (11).

### **3. Teste de Provocação Inespecífica (TPI)**

A realização de um Teste de Provocação Inespecífica (TPI) com metacolina ou histamina (92) para avaliação da HRBI é frequentemente recomendada no contexto de uma investigação de AO (11, 59, 79).

O TPI é recomendado pelo facto de poder confirmar um diagnóstico baseado na história clínica e da monitorização seriada do PEF (79).

O teste deverá ser realizado no final da semana de trabalho com uma repetição no fim de um período sem exposição (geralmente 10 a 14 dias), sendo que uma diminuição anormal (93) do PC20 (concentração de metacolina necessária para diminuir em 20% o FEV1) no local de trabalho, constitui uma prova forte em direção ao diagnóstico de AO (11).

Uma das grandes desvantagens deste teste é o facto de, apesar de a HRBI ser uma característica extremamente típica da asma (80) também está presente noutras situações patológicas, nomeadamente rinite alérgica e Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (3, 80), tornado este teste pouco específico para asma (80).

Quando comparado com o TPE (94), o TPI demonstrou, para agentes de APM e de BPM, confirmou tratar-se de um teste sensível mas com uma especificidade relativamente baixa.

Os dados supracitados tornam o TPI mais útil na exclusão de AO do que na sua confirmação (92), contudo, a adição de um teste imunológico aumenta tanto a sensibilidade como a especificidade, constituindo uma alternativa ao TPE quando este não está disponível ou é contraindicado (79, 80).

Desta forma, o TPI deverá ser realizado em trabalhadores com suspeita de AO que ainda estejam a trabalhar no local onde ocorreu a exposição, durante um período de exposição (11). O teste deverá ser repetido depois do doente passar um período prolongado fora do local de trabalho (11).

### **Testes Imunológicos**

Os testes imunológicos mais utilizados na prática clínica são o teste cutâneo e a pesquisa de IgE específico no soro (11) (79).

O objetivo dos testes imunológicos na investigação diagnóstica de AO é demonstrar sensibilização a alérgenos ocupacionais, no entanto, como a sensibilização é mais comum do que a doença (14), demonstrar sensibilização a um agente ocupacional é insuficiente para estabelecer o diagnóstico de AO *per se* (59, 79).

A sensibilidade e especificidade dos testes imunológicos para a detecção de anticorpos IgE variam consoante o alérgeno em questão (59), todavia, os testes de picada apresentam maior sensibilidade que os testes de pesquisa de IgE (11, 59).

Os testes imunológicos demonstraram grande sensibilidade e especificidade para a detecção de anticorpos específicos para agentes de origem proteica (1, 29).

Um teste positivo num trabalhador com uma história clínica sugestiva e com diminuição da função pulmonar relacionada com exposição ocupacional, aumenta muito a probabilidade de se tratar de um caso de AO alérgica, bem como auxilia na identificação de um agente etiológico específico (11).

Devido a um alto valor preditivo negativo, um teste negativo para um alérgeno proteico permite excluir AO induzida por esse alérgeno com um elevado grau de confiança (29, 95).

Relativamente aos agentes químicos (de BPM) (1), apesar de alguns compostos deste grupo estarem associados a AO alérgica e à produção de anticorpos IgE específicos, foram elaborados poucos estudos com o intuito de validar tanto o teste da picada como a pesquisa de IgE no soro como exames de diagnóstico para AO (11).

Uma das grandes desvantagens deste método é a baixa disponibilidade comercial de *kits* standardizados (3, 11, 79). Esta situação obriga à preparação dos extratos com critérios díspares entre laboratórios, dificultando a comparação e reprodutibilidade dos resultados obtidos (3, 11, 79).

Outra desvantagem é a diminuição da sensibilidade do teste imunológico após o afastamento do trabalhador do local de exposição (3, 11, 79). Este fenómeno verifica-se devido à semivida limitada do anticorpo (11) (p.ex. 20 a 21 meses no caso de anticorpos IgE para detergentes com enzimas (96)).

Em suma, deve ser realizado um teste imunológico (se este for fiável e disponível) num trabalhador com suspeita de AO alérgica, com o intuito de demonstrar que o doente está sensibilizado a um alergénio ocupacional, contribuindo para aumentar a probabilidade de se tratar de um caso de AO (11).

### **Teste de Provação Específica (TPE)**

A provocação brônquica em condições standardizadas com o agente suspeito é habitualmente aceite como o método mais sensível e específico no diagnóstico de asma ocupacional (3).

O TPE consiste na exposição controlada do doente, em condições laboratoriais, a um agente presente no local de trabalho (6).

Ao realizar o TPE, o médico pretende investigar, de forma empírica, a reatividade específica a determinado agente ocupacional em trabalhadores que apresentam um quadro sugestivo de asma no local de trabalho (6).

O TPE é uma ferramenta diagnóstica de relevo na investigação de AO, constituindo a única com o potencial de, sempre que é realizada, identificar o agente causador desta patologia (6).

Segundo as recomendações do *British Occupational Health Research Foundation* (BOHFR), um TPE realizado em condições corretas é o teste que mais se aproxima de um *Gold Standard* (97). Todavia, um teste negativo, num trabalhador que apresente uma probabilidade pré-teste elevada não exclui necessariamente o diagnóstico de AO (59).

Pelo exposto, devemos considerar o TPE como um exame de referência, em vez de, propriamente, um “*Gold Standard*” (97).

O procedimento a seguir aquando da realização do TPE está descrito em tratados e revisões sistemáticas (98, 99). Por norma, é utilizada uma câmara de exposição ou um circuito fechado para gerar/monitorizar o agente suspeito (98). O tipo de exposição irá variar de acordo com o tipo de agente ocupacional (p.ex. proteínas, químico ou um agente hidrossolúvel) e com o tipo de manuseamento que o produto sofre, numa tentativa de mimetizar a exposição no local de trabalho (11). Também pode ser pedido ao trabalhador que simule as funções que desempenha no seu posto de trabalho (98).

Anteriormente à realização do TPE, é necessário realizar um dia de controlo, durante o qual a estabilidade da asma é avaliada (11).

As indicações gerais para realizar um TPE são: *a)* Confirmação do diagnóstico de AO quando outros métodos objetivos não são exequíveis ou quando não providenciaram resultados suficientemente esclarecedores; *b)* identificação do agente etiológico quando outros métodos objetivos não são passíveis de realização ou quando não providenciaram resultados suficientemente esclarecedores; *c)* identificação de um novo agente causador (não descrito na literatura) de AO; e *d)* investigação dos mecanismos fisiopatológicos da ART (6).

O TPE tem sido essencial na confirmação da capacidade de novos agentes ocupacionais causarem AO, na caracterização de diferentes grupos de doentes para ensaios clínicos e na investigação da patogénese da AO (6, 11).

O TPE é considerado positivo quando se verifica uma diminuição mantida (i.e. registada em duas avaliações consecutivas) do FEV1 de pelo menos 15% relativamente ao valor pré-teste (6).

O valor de limiar apresentado é relativamente arbitrário (6). Uma abordagem porventura mais indicada levaria em conta a variabilidade do FEV1 que ocorre no

indivíduo durante o seu quotidiano, quando não está exposto ao agente suspeito (6, 100).

Uma alternativa à avaliação do FEV1 é a apreciação da HRB (6). Este parâmetro torna-se particularmente útil quando as alterações no FEV1 não são informativas ou estão aparentemente ausentes(6).

O aumento da HRB depois de um TPE pode ser um marcador precoce e sensível de reatividade brônquica ao agente ocupacional, especialmente em doentes que foram afastados da exposição há muito tempo (101).

Em termos gerais, o TPE é contraindicado em doentes com obstrução grave das vias aéreas. No entanto, ainda não foi estabelecido o valor mínimo de FEV1 abaixo do qual o TPE não deve ser realizado. Para provas de provocação com alergénios inalados comuns recomenda-se um FEV1 superior ou igual a 70% do previsto (102).

Existem ainda outras contraindicações como doença cardiovascular recente ou instável, epilepsia não controlada, parto/gravidez recente, infeção ativa das vias respiratórias ou incapacidade cognitiva em perceber a dinâmica do exame (6)

Existem algumas limitações inerentes ao TPE (6, 11). Algumas destas limitações são de ordem prática, como a necessidade de instalações diferenciadas e pessoal com formação neste campo, bem como os custos e tempo adicional a despende (11) .

Para além do referido, podem ocorrer resultados falsos positivos (doentes com HRB basal ou doentes inadvertidamente expostos a concentrações irritantes) (6). Mais frequente é a ocorrência de falsos negativos, podendo estes dever-se à exposição do doente a um agente inocente, a concentração inadequada do agente, perda de HRB específica por evicção prolongada da fonte de exposição, ou até a própria medicação para a asma, que pode mascarar a reação e induzir um falso negativo (6).

### **Expetoração Induzida (EI)**

A contagem de eosinófilos e neutrófilos na expetoração tende a aumentar após exposição quer a agentes de APM, quer a agentes de BPM (10).

Lémière *et al* comparou a expetoração induzida em trabalhadores com sintomas respiratórios após exposição a agentes ocupacionais, com trabalhadores com AO, e indivíduos asmáticos sem história de AO (10). Foi então observado um aumento na contagem de eosinófilos em treze de dezassete doentes com AO e em 2 de 14 doentes com sintomas respiratórios após exposição, não foi observado aumento da contagem de eosinófilos nos doentes asmáticos sem história de AO (10).

O mesmo grupo, estudou a cinética das mudanças na expetoração após exposição a vários agentes de APM e de BPM durante um período de três dias. Observaram um aumento significativo na contagem de eosinófilos antes da queda de 20% do FEV1 e do aumento do PC20 no teste de metacolina (10).

Apesar dos resultados promissores que esta nova aplicação apresenta no contributo que poderá dar no diagnóstico precoce da AO, ainda se trata de uma ferramenta em investigação (10).

### **Fração Exalada de Óxido Nítrico ( $F_{E}NO$ )**

Estudos que avaliaram a  $F_{E}NO$  em relação à exposição ocupacional ou a testes de provocação em doentes com AO alérgica apresentaram resultados dissimilares (10).

Allmers *et al* não encontrou nenhuma relação significativa entre resposta brônquica, IgE específicos e o aumento da  $F_{E}NO$  aquando do estudo de 27 trabalhadores com AO induzida por isocianatos e por látex (103).

Baur e Barbinova (104), descreveram um aumento da  $F_{E}NO$  menos de vinte e quatro horas depois de serem efetuados testes de provocação positivos, apresentando uma boa

correlação com a obstrução brônquica. Os mesmos autores também observaram um aumento no F<sub>E</sub>NO em dois terços dos trabalhadores expostos a isocianatos que evidenciavam HRB (105).

Concluindo, a medição da FENO pode constituir uma ferramenta importante no diagnóstico de AO nos trabalhadores em risco, no entanto, e tal como acontece no caso da expetoração induzida, o uso clínico deste teste requer estudos mais aprofundados (10).

- **Diagnóstico de Asma Induzida por Irritantes**

Os critérios mais usados para o diagnóstico de asma induzida por irritantes foram elaborados por Brooks (56), quando este descreveu esta variante da asma como DRVA.

Os critérios de diagnóstico, por sinal muito rígidos, incluíam: a) exclusão de doença das vias aéreas anterior; b) instalação dos sintomas asmáticos dentro das primeiras 24 horas após a exposição ao agente irritante; c) persistência dos sintomas por pelo menos três meses, e 4) existência de mudanças características objetivas de asma avaliadas por espirometria e/ou documentação de HRB através de um teste indicado para o efeito (p.ex teste com metacolina) (9, 56).

Os trabalhadores que demonstrem sintomas sugestivos de DRVA, mas que não cumpram todos os critérios supracitados, são classificados como doentes com asma induzida por irritantes (9).

## **TRATAMENTO**

Para proceder ao tratamento da AO, é crucial que o diagnóstico estabelecido seja definitivo, de maneira a que se trate verdadeiramente de AO, e não de um caso de asma que tenha surgido concomitantemente (106). Se se tratar do último caso, habitualmente o doente pode permanecer no seu posto de trabalho (106).

Quando o diagnóstico de AO é definitivo, existem essencialmente duas ações passíveis de serem tomadas: a) Evicção completa da exposição ao agente nocivo ou b) procede-se à redução parcial do grau de exposição (106).

Para além destas intervenções, o tratamento da AO não difere do plano terapêutico instituído para asma não relacionada com o trabalho (7).

Um plano terapêutico eficaz engloba uma intervenção atempada, bem como medidas necessárias à proteção do doente dos efeitos deletérios da exposição a que está sujeito no local de trabalho (75).

- **AO Alérgica**

O término da exposição ao agente causal é a medida terapêutica que apresenta mais efeitos benéficos no tratamento da AO alérgica (97), nomeadamente na melhoria ou eliminação dos sintomas e na normalização da função pulmonar, constituindo a via de intervenção a que o médico deverá dar prioridade (97).

Para anular por completo a exposição ao agente implicado pode proceder-se de duas formas: o agente é removido/substituído por outro composto inócuo, ou o trabalhador deixa de estar no local onde está exposto ao agente ocupacional (106).

Para anular a sua exposição ao agente implicado, o trabalhador terá provavelmente de ser transferido para instalações diferentes, uma vez que a mudança dos agentes suspeitos usados nos processos de trabalho não é muitas vezes exequível.

Mesmo em espaços separados, o ar ambiente pode estar contaminado (11, 106), podendo ocorrer contaminação através de emissões provenientes de edifícios vizinhos, produtos contaminados ou até outros trabalhadores que se movimentam entre edifícios e inadvertidamente transportam agentes nocivos (11, 106).

Mesmo a mudança de posto de trabalho nem sempre é possível de concretizar, vendo-se o doente confrontado com a perspectiva de procurar um novo trabalho ou ficar desempregado (106).

Quando é conseguida a evicção completa, a melhoria do quadro pode ocorrer rapidamente, caso a doença tenha sido diagnosticada precocemente(106). Contudo, observa-se maioritariamente uma melhoria sintomática e fisiológica prolongada no tempo (107, 108). A HRB continua a diminuir anos depois do fim da exposição (com uma melhoria mais acentuada nos primeiros dois anos) (108), enquanto que o FEV1 apresenta um padrão de degradação similar ao da população normal em doentes não expostos pouco tempo depois da remoção da exposição (107).

Apenas um terço dos doentes apresenta uma recuperação sintomática total (14, 81). Esta informação deverá ser transmitida ao doente, pois torna a AO numa doença com significativa morbilidade associada (14).

A redução da exposição pode constituir outra abordagem terapêutica a ser equacionada (11).

Revisões recentes (11, 59) reconheceram que uma redução da exposição pode levar a uma melhoria ou resolução da asma, podendo ser considerada como alternativa à

remoção completa. Esta abordagem seria particularmente importante na redução do impacto socioeconómico que deriva da remoção completa da exposição (109, 110).

Contudo, uma meta-análise (111) concluiu que uma redução da exposição não deve ser recomendada por rotina como uma alternativa à paragem completa da exposição no tratamento de AO. Por outro lado, frisa que serão necessários mais estudos antes de serem elaboradas conclusões acerca da relação custo-benefício desta abordagem (111). Estas conclusões estão em consonância com outros estudos (14, 97).

A redução parcial da exposição ao agente pode ser conseguida através de medidas de higiene industrial e modificações no processo de trabalho, através de alterações no posto de trabalho do doente, e através do uso de equipamentos de proteção respiratória (EPR). Esta abordagem pode ser a preferida pelo doente (106).

De referir que, quando o doente se encontra sensibilizado, os sintomas asmáticos podem ser despoletados por exposição a concentrações extremamente baixas do agente ocupacional (75). Logo, o equipamento de proteção respiratória (que não fornece uma proteção total) pode melhorar ou prevenir a sintomatologia em alguns, mas não todos os doentes que continuam expostos ao agente implicado (14, 75).

Os EPR têm demonstrado reduzir a gravidade dos sintomas mas não os eliminam (14, 75) Na generalidade, os EPR não podem ser recomendados como uma medida de eficácia semelhante à remoção completa da exposição (14)

Quando os doentes estão impossibilitados de deixar o seu posto de trabalho, e não é possível concretizar medidas que visem a redução da exposição, iniciar a terapia farmacológica (broncodilatadores de longa duração e corticosteroides inalados) pode ser a única opção terapêutica que o médico pode tomar (11). Contudo, não existe evidência que o tratamento farmacológico isolado seja suficiente para prevenir o agravamento a

longo prazo da doença em trabalhadores em trabalhadores que continuam expostos (11, 14).

Foi demonstrado que os trabalhadores com AO que continuam expostos ao agente sensibilizador permanecem sintomáticos, relatando uma manutenção ou agravamento do quadro, com uma tendência para um decréscimo do FEV1, um aumento da HRBI, e um aumento da inflamação das vias aéreas proporcional ao tempo de exposição (11, 14).

É essencial uma monitorização rigorosa do doente, por forma a que qualquer agravamento da asma seja detetado precocemente e tratado de forma adequada (11). Esta premissa aplica-se a todos os doentes com AO, mesmo os que deixam de estar expostos ao agente nocivo (11).

- **AO Induzida por Irritantes**

Existem poucos dados disponíveis sobre o efeito do afastamento da exposição na história natural da AO induzida por irritantes (11).

Ao contrário dos doentes com AO alérgica, os trabalhadores com AO não alérgica podem permanecer no seu posto de trabalho se o risco de outra exposição semelhante (de alta concentração) for diminuído através de alterações a nível de engenharia e outras mudanças semelhantes, bem como proteção dos trabalhadores, incluindo o uso de aparelhos respiratórios apropriados (11).

A razão para esta recomendação, é a observação de que a inflamação das vias aéreas induzida por irritantes que se observa na AO não alérgica, diminui com a redução da exposição.

A AO induzida por irritantes pode ser abordada de forma semelhante à asma não relacionada com o trabalho, com a exceção de que deverão ser tomadas medidas para

evitar a recorrência da exposição que despoletou o quadro asmático (p.ex. prevenir a mistura de produtos de limpeza que possam libertar vapores irritantes).

O doente deve continuar a ser monitorizado no que diz respeito à sua sintomatologia e função pulmonar (112). Se a abordagem inicial não for eficaz (persistência sintomatológica), então o doente deve ser removido por completo da exposição ao agente em questão (11, 112).

- **Tratamento Farmacológico**

O tratamento farmacológica da ART, nomeadamente da AO, não difere do tratamento recomendado para outros tipos de asma, baseando-se numa abordagem por etapas de acordo com a gravidade da asma, tendo como objetivo o controlo do quadro sintomático, tal como está definido nas recomendações da GINA (7).

## **PREVENÇÃO**

A AO constitui a doença crónica ocupacional mais prevalente em muitos países desenvolvidos (55), representando 16,5% da asma de início tardio (55) mas, tal como muitas outras doenças respiratórias, é potencialmente prevenível (55).

Relativamente à AO induzida por irritantes, esta responde por uma minoria dos casos de AO (55). A prevenção desta forma de AO inclui uma boa higiene ocupacional e medidas de segurança no trabalho, passando também pela formação dos trabalhadores com o objetivo de inculcar um correto procedimento em caso de acidente, de forma a minimizar a exposição e suas consequências (55).

Quanto à prevenção da AO alérgica, e tal como acontece relativamente à prevenção de outras doenças ocupacionais, esta pode ser considerada em termos de prevenção primária, secundária ou terciária (3, 55).

- **Prevenção Primária**

A prevenção primária constitui a forma ideal de prevenção, na medida em que impede a sensibilização dos trabalhadores e, por conseguinte, elimina o risco de AO alérgica (3, 55).

Este nível de prevenção envolve medidas direcionadas para evitar a exposição dos trabalhadores a agentes ocupacionais passíveis de causar asma.

As mudanças observadas no campo da radiografia, nomeadamente o uso da imagem digital, ilustram o modo como os avanços tecnológicos podem resultar em prevenção primária de AO (55). Neste campo, a imagiologia digital tornou obsoleta a necessidade

de revelação fotográfica com o recurso a químicos (alguns deles sensibilizantes e irritantes) tornando estes locais de trabalho relativamente livres de AO (3).

Ainda que muitas vezes não seja possível a remoção completa do sensibilizador do local de trabalho, a concentração do agente na atmosfera laboral pode ser reduzida como alternativa terapêutica (55).

Para muitos sensibilizadores ocupacionais, o risco de sensibilização (e asma) depende, parcialmente, do grau de exposição do trabalhador, sendo que os fatores de risco (pessoais e ambientais) já abordados neste trabalho, desempenham um papel *major* no risco de sensibilização do trabalhador (55, 57).

As mudanças implementadas no processo de fabrico das luvas de látex direcionadas para o aumento do *leaching* das proteínas das luvas (resultando num baixo teor de proteína) e a redução da quantidade de pó existente nas luvas (de forma a diminuir as concentrações aerossolizadas de látex), têm sido associadas a um declínio marcado na incidência de alergias e asma devida a látex nos trabalhadores nas fábricas de luvas e nos profissionais de saúde (3, 113).

De forma similar, o encapsulamento enzimático também reduziu de maneira muito significativa a exposição e o risco de desenvolver asma nos trabalhadores da indústria dos detergentes enzimáticos (39, 40).

Outros métodos destinados à redução dos níveis de exposição é o uso de aparelhos robóticos em espaços isolados para o manuseamento de compostos potencialmente sensibilizadores (55). Este método de prevenção, juntamente com o uso de respiradores com fornecimento autónomo de ar e de ventilação negativa, tem sido utilizado em algumas indústrias que lidam com isocianatos. Estas medidas parecem terem contribuído para o declínio da incidência de AO por isocianatos (55).

Quando as concentrações ambientais do agente não podem ser reduzidas de forma satisfatória, o uso de EPR é recomendado(55). É importante notar que este método de assume um papel secundário no âmbito de prevenção secundária, pois estes equipamentos são muitas vezes desconfortáveis (o que leva a um obstáculo à colaboração do trabalhador), especialmente quando é necessário o seu uso durante períodos prolongados de tempo, sendo que a sua eficácia depende do fornecimento do equipamento correto ao trabalhador, bem como do tamanho adequado para a face do trabalhador (55).

Do referido se deduz que o sucesso das medidas de prevenção da doença profissional está dependente da formação do trabalhador em risco (55). Para ilustrar esta realidade, um estudo de auxiliares de limpeza de escolas canadianas observou que as taxas de sintomas asmáticos sugestivos de AO foram maiores nos profissionais que não receberam (ou não aplicaram) formação relativa à segurança no trabalho (55).

Outra consideração a ter em conta em termo de prevenção primária de AO é evitar a introdução de novos produtos potencialmente sensibilizadores no ambiente de trabalho (3, 55). Como já foi mencionado, todos os anos entram no mercado novos produtos potencialmente sensibilizadores. Em geral, é muito provável que uma proteína inalável tenha potencial sensibilizador (2), no entanto, este potencial ainda não é previsível, ao contrário do que sucede para os agentes químicos de BPM (42).

Retornando aos fatores de risco para sensibilização, e tal como já foi abordado neste trabalho, estes foram associados com alto grau de confiança ao aumento do risco de sensibilização a alguns agentes (55). Contudo, estes fatores não têm um valor preditivo suficientemente alto para excluir de trabalhadores em risco de postos de trabalho com contacto com sensibilizadores. No entanto, os trabalhadores em risco devem beneficiar

de uma monitorização clínica mais minuciosa de forma a identificar sintomas precocemente e efetuar um tratamento adequado (55).

- **Prevenção Secundária**

A prevenção secundária consiste na realização de rastreio médico dos trabalhadores, com o objetivo de detetar trabalhadores sensibilizados por agentes ocupacionais ou deteção precoce de doentes com AO (3, 55). Esta deteção deve acontecer preferencialmente ainda quando a remoção da exposição resulte na resolução da doença (11, 55, 59).

A maioria dos programas de rastreio estabelecidos consiste em questionários respiratórios periódicos e realização de espirometria e testes imunológicos (quando disponíveis) (55).

Para além do benefício que a intervenção terapêutica precoce acarreta para a saúde do trabalhador individual, existe uma vantagem coletiva na realização de um rastreio (55). Isto acontece na medida em que um rastreio imunológico positivo, mesmo sem doença evidente, pode refletir um controlo insuficiente das exposições a que os trabalhadores estão sujeitos no local de trabalho, despoletando uma melhoria nas condições de segurança laboral (55). Este fenómeno já foi descrito neste trabalho a propósito das indústrias de detergentes e alergias e de AO devida a enzimas.

- **Prevenção Terciária**

A prevenção terciária envolve a abordagem clínica da AO já evoluída de forma a minimizar a incapacidade decorrente da doença (Ver Tratamento).

Neste tipo de prevenção incluem-se também as compensações do dano devidas ao doente.

- **Rastreio Populacional**

As medidas de prevenção supracitadas são destinadas a locais de trabalho específicos. A nível da população geral, existem alguns programas de rastreio da saúde pública, onde são reportados os casos confirmados ou suspeitados de AO, destes são exemplo o programa SENSOR (114) americano ou o SWORD (115) britânico.

Os programas supracitados podem fornecer informação preciosa no que toca à importância relativa dos inúmeros agentes causadores de AO, aumentando o conhecimento e facilitando o diagnóstico e o estabelecimento de medidas de prevenção primária e secundária (55).

De forma semelhante, a revisão e publicação das formas de compensação por doença profissional também podem direcionar para a perceção e potenciar intervenções mais precoces.

Finalmente, o desenvolvimento de novas recomendações, *consensus statements* e uma educação médica contínua relativa a AO e a asma relacionada com o trabalho e dos sintomas que levam a um aumento da suspeição e à importância de um diagnóstico rápido deverá levar a um diagnóstico mais precoce e a um melhor futuro para os doentes em risco e com AO (55)

## **CONSIDERAÇÕES MÉDICO LEGAIS**

O trabalhador, segundo a lei portuguesa, pode solicitar à sua entidade patronal um Exame Médico Ocasional em Medicina do Trabalho. Para isso, deverá apresentar todas as suas queixas e ser alvo de observação pelo médico desta Especialidade (82).

Na eventualidade de confirmar uma suspeita fundamentada de doença profissional – diagnóstico de presunção –, qualquer médico é obrigado a notificar o Departamento de Proteção contra os Riscos Profissionais (DPRP), através do envio da Participação Obrigatória devidamente preenchida (116).

No âmbito da responsabilidade do empregador, designadamente em relação a alterações no ambiente de trabalho, os normativos nacionais responsabilizam o empregador na preservação de um ambiente no local de trabalho saudável e seguro, não propício à indução de qualquer doença profissional, nomeadamente AO, nos seus trabalhadores (82).

Define-se como doença profissional é toda a patologia que resulta diretamente das condições de trabalho e/ou consta da Lista de Doenças Profissionais (117), provocando incapacidade para o exercício da profissão ou morte (116). A AO, como doença ocupacional, é abrangida pelo código do trabalho e pelo regime jurídico do Sistema de gestão de qualidade na área de Segurança e Saúde no Trabalho (116).

Caso seja estabelecido o diagnóstico (ou suspeita fundamentada) de AO, o médico que observou o trabalhador (independentemente da sua Especialidade) deve enviar um impresso próprio de Declaração de suspeita de Doença Profissional ao Departamento de Proteção contra os Riscos Profissionais (DPRP).

Seguidamente, o trabalhador será convocado para uma Junta Médica com o objetivo de, em definitivo, ser estabelecido se a patologia que apresenta se enquadra no âmbito

das doenças profissionais e, caso tal seja verificado, passa a ser considerado como doente profissional.

Após a sua caracterização pelo DPRP, o doente profissional tem direito à reparação do dano, tanto em espécie (prestações de natureza médica, cirúrgica, farmacêutica, hospitalar, etc.), como em dinheiro (indenização pecuniária por incapacidade temporária para o trabalho ou redução da capacidade de trabalho ou ganho em caso de incapacidade permanente, etc.), entre outras.

## **DISCUSSÃO E CONCLUSÃO**

A AO é a doença ocupacional respiratória crônica mais comum em muitos países desenvolvidos. Contudo, apesar da sua elevada prevalência e de ser objeto de intensa investigação científica, a relação complexa entre o tipo de sensibilizador, intensidade de exposição, fatores predisponentes e o desenvolvimento da patologia ainda não está plenamente compreendida (3). Todavia, tem-se observado um grande esforço científico direcionado ao esclarecimento dos mecanismos envolvidos na patogênese da AO, nomeadamente em relação à propensão genética do trabalhador para de sensibilização e o desenvolvimento AO (3).

Um fator que muito contribui para a elevada prevalência de AO é o número impressionante de agentes que podem causar esta doença. Ainda que alguns destes sejam relatados nas casuísticas de AO com menor ênfase comparativamente a outras décadas, tal como acontece com as enzimas e o látex, é importante ter em mente que todos os agentes representam um perigo real e equivalente no que toca ao risco de indução de AO (57).

Ainda em relação aos agentes causadores de AO, é importante salientar que virtualmente todos os agentes que assumam a forma física de vapores ou aerossóis podem causar asma induzida por irritantes. Para que isto aconteça, basta que o trabalhador esteja exposto a altas concentrações dos referidos compostos (57). Daqui se depreende que o risco de desenvolver asma induzida por irritantes terá de estar sempre presente na abordagem diagnóstica de um doente com suspeita de AO (57).

Neste contexto, o objetivo primordial será sempre a obtenção de um diagnóstico precoce e preciso. Esta afirmação surge da evidência de que um diagnóstico atempado,

bem como um término precoce da exposição ao agente causal, constituem os principais fatores prognósticos na evolução de um doente com AO (79).

A primeira ferramenta clínica a ser utilizada numa abordagem a um doente com quadro sugestivo de AO é a história clínica, que, apesar de representar uma etapa vital no decorrer da investigação clínica, não deverá ser usada como única justificação para o estabelecimento de um diagnóstico definitivo, visto não se tratar de uma ferramenta sensível ou específica (10). Para que o diagnóstico tenha validade clínica, deve ser confirmado através da realização de exames complementares (10).

No que toca aos exames complementares disponíveis para uso médico, destaca-se o TPE, que é atualmente considerado o exame de referência para o diagnóstico de AO. Contudo, o TPE não é amplamente usado, sendo que a combinação de outros exames complementares apresenta um valor diagnóstico não inferior ao do TPE, e representa a via mais usada por uma grande percentagem dos centros de referência em AO (10).

Após o diagnóstico de AO, o doente é classificado como doente profissional e, conseqüentemente, estará ao abrigo da legislação que protege este grupo de doentes das conseqüências socioeconómicas inerentes à sua doença, destas a que mais se destaca é, por razões óbvias, a perspectiva de ficar sem emprego (116).

Em geral, a AO tem uma alta taxa de morbilidade, com apenas um terço dos trabalhadores a conseguirem remissão completa após afastamento da exposição ao agente nocivo (75). Contudo, estas estatísticas podem ser melhoradas através de uma colaboração entre doente, médico e empregador que proporcione ao trabalhador condições para ser convenientemente tratado, nomeadamente no que toca a elaborar soluções que permitam proteger o doente do contacto com o agente causal (75).

A prevenção da AO, nomeadamente na sua vertente primária ou secundária, ainda não está a ser implementada com o ímpeto que lhe é devido, excetuando alguns casos

notáveis. Existem evidências de que, para certos agentes (p.ex. animais de laboratório), medidas relativamente baratas (p.ex. gaiolas com ventilação individual) seriam muito eficazes na prevenção de AO (55). Por outro lado, e para finalizar, a implementação generalizada de programas de rastreio para esta doença (ou para sensibilização a determinados agentes), à semelhança do que já é realizado em alguns territórios, resultaria numa diminuição muito significativa da incidência desta patologia que tanto transtorno acarreta para o trabalhador (55).

## **AGRADECIMENTOS**

Quero agradecer ao Doutor António Jorge, pela sua inesgotável disponibilidade e atenção para comigo. Sem a sua preciosíssima ajuda, este trabalho não teria com certeza chegado a bom porto. Queria também deixar patente que foi com grande orgulho que assisti às suas provas de Doutoramento, ocasião durante a qual me voltei a aperceber da enorme qualidade humana e científica que o meu orientador e professor imprime em tudo o que faz.

Um grande obrigado à Patrícia e ao Paulo, pelo auxílio que me prestaram nas minhas desventuras informáticas.

Aos meus companheiros das tardes de tese Nuno, Cristina, Marta e Micael, não foi fácil mas já está feito.

Por fim, um sentido obrigado aos meus pais, pela leitura atenta do texto e por não me deixarem esmorecer nas ocasiões em que o trabalho parecia não estar a correr tão bem como o desejado.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Malo JL, Vandenplas O. Definitions and classification of work-related asthma. *Immunology and allergy clinics of North America*. 2011 Nov;31(4):645-62, v. PubMed PMID: 21978849. Epub 2011/10/08. eng.
2. Malo JL, Chan-Yeung M. Agents causing occupational asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2009 Mar;123(3):545-50. PubMed PMID: 18951622. Epub 2008/10/28. eng.
3. Bernstein J-LMMC-YDI. *Asthma at the Workplace Fourth Edition*. 2013.
4. Mapp C. "Occupational asthma": a matter of concern. *European Respiratory Journal*. 1994 January 1, 1994;7(1):1.
5. Thackrah CT. *The Effects of the Principal Arts, Trades, and Professions, and of Civic States and Habits of Living, on Health and Longevity: With a Particular Reference to the Trades and Manufacturers of Leeds, and Suggestions for the Removal of Many of the Agents, which Produce Diseases, and Shorten the Duration of Life*. From the London Ed., with Improvements: Porter; 1831.
6. Vandenplas O, Suojalehto H, Aasen TB, Baur X, Burge PS, de Blay F, et al. Specific inhalation challenge in the diagnosis of occupational asthma: consensus statement. *The European respiratory journal*. 2014 Jun;43(6):1573-87. PubMed PMID: 24603815. Epub 2014/03/08. eng.
7. Asthma Gif. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention - Revised 2014*. 2014:148.
8. Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Bruijnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement

from the EAACI nomenclature task force. *Allergy*. 2001 Sep;56(9):813-24. PubMed PMID: 11551246. Epub 2001/09/12. eng.

9. Tarlo SM. Irritant-induced asthma in the workplace. *Current allergy and asthma reports*. 2014 Jan;14(1):406. PubMed PMID: 24343122. Epub 2013/12/18. eng.

10. Jares EJ, Baena-Cagnani CE, Gomez RM. Diagnosis of occupational asthma: an update. *Current allergy and asthma reports*. 2012 Jun;12(3):221-31. PubMed PMID: 22467203.

11. Tarlo SM, Balmes J, Balkissoon R, Beach J, Beckett W, Bernstein D, et al. Diagnosis and management of work-related asthma: American College Of Chest Physicians Consensus Statement. *Chest*. 2008 Sep;134(3 Suppl):1S-41S. PubMed PMID: 18779187. Epub 2008/09/26. eng.

12. Vandenplas O, Henneberger PK. Socioeconomic outcomes in work-exacerbated asthma. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2007 Jun;7(3):236-41. PubMed PMID: 17489041. Epub 2007/05/10. eng.

13. Larbanois A, Jamart J, Delwiche JP, Vandenplas O. Socioeconomic outcome of subjects experiencing asthma symptoms at work. *The European respiratory journal*. 2002 Jun;19(6):1107-13. PubMed PMID: 12108864. Epub 2002/07/11. eng.

14. Baur X, Sigsgaard T, Aasen TB, Burge PS, Heederik D, Henneberger P, et al. Guidelines for the management of work-related asthma. *The European respiratory journal*. 2012 Mar;39(3):529-45. PubMed PMID: 22379148. Epub 2012/03/02. eng.

15. Moscato G. Focus on work-related asthma. *European annals of allergy and clinical immunology*. 2013 May;45(3):67-73. PubMed PMID: 23862394. Epub 2013/07/19. eng.

16. Moscato G, Vandenplas O, Van Wijk RG, Malo J-L, Perfetti L, Quirce S, et al. EAACI position paper on occupational rhinitis. *Respiratory Research*. 2009 03/03

11/05/received 03/03/accepted;10(1):16-. PubMed PMID: PMC2654869.

17. Tee RD, Gordon DJ, Gordon S, Crook B, Nunn AJ, Musk AW, et al. Immune response to flour and dust mites in a United Kingdom bakery. *British Journal of Industrial Medicine*. 1992;49(8):581-7. PubMed PMID: PMC1039292.

18. Houba R, Heederik D, Doekes G. Wheat sensitization and work-related symptoms in the baking industry are preventable. An epidemiologic study. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1998 Nov;158(5 Pt 1):1499-503. PubMed PMID: 9817699. Epub 1998/11/17. eng.

19. Gautrin D, Ghezze H, Infante-Rivard C, Malo JL. Incidence and host determinants of work-related rhinoconjunctivitis in apprentice pastry-makers. *Allergy*. 2002 Oct;57(10):913-8. PubMed PMID: 12269937. Epub 2002/09/25. eng.

20. Gautrin D, Ghezze H, Infante-Rivard C, Malo JL. Incidence and determinants of IgE-mediated sensitization in apprentices. A prospective study. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2000 Oct;162(4 Pt 1):1222-8. PubMed PMID: 11029321. Epub 2000/10/13. eng.

21. Gautrin D, Ghezze H, Infante-Rivard C, Magnan M, L'Archeveque J, Suarathana E, et al. Long-term outcomes in a prospective cohort of apprentices exposed to high-molecular-weight agents. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2008 Apr 15;177(8):871-9. PubMed PMID: 18218991. Epub 2008/01/26. eng.

22. Piipari R, Keskinen H. Agents causing occupational asthma in Finland in 1986-2002: cow epithelium bypassed by moulds from moisture-damaged buildings. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2005 Dec;35(12):1632-7. PubMed PMID: 16393330. Epub 2006/01/06. eng.

23. Baur X, Aasen TB, Burge PS, Heederik D, Henneberger PK, Maestrelli P, et al. The management of work-related asthma guidelines: a broader perspective. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society*. 2012 Jun 1;21(124):125-39. PubMed PMID: 22654084. Epub 2012/06/02. eng.
24. Jeebhay MF, Robins TG, Lopata AL. World at work: Fish processing workers. *Occupational and Environmental Medicine*. 2004 May 1, 2004;61(5):471-4.
25. Jeebhay M, Robins T, Lehrer S, Lopata A. Occupational seafood allergy: a review. *Occupational and Environmental Medicine*. 2001;58(9):553-62. PubMed PMID: PMC1740192.
26. Cartier A, Malo JL, Forest F, Lafrance M, Pineau L, St-Aubin JJ, et al. Occupational asthma in snow crab-processing workers. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1984 Sep;74(3 Pt 1):261-9. PubMed PMID: 6470360. Epub 1984/09/01. eng.
27. Gautrin D, Cartier A, Howse D, Horth-Susin L, Jong M, Swanson M, et al. Occupational asthma and allergy in snow crab processing in Newfoundland and Labrador. *Occup Environ Med*. 2010 Jan;67(1):17-23. PubMed PMID: 19736174. Epub 2009/09/09. eng.
28. Vandenplas O, Delwiche JP, Sibille Y. Occupational asthma due to latex in a hospital administrative employee. *Thorax*. 1996;51(4):452-3. PubMed PMID: PMC1090691.
29. Vandenplas O, Binard-Van Cangh F, Brumagne A, Caroyer JM, Thimpont J, Sohy C, et al. Occupational asthma in symptomatic workers exposed to natural rubber latex: evaluation of diagnostic procedures. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2001 Mar;107(3):542-7. PubMed PMID: 11240958. Epub 2001/03/10. eng.

30. JUNIPER CP, HOW MJ, GOODWIN BFJ, KINSHOTT AK. Bacillus subtilis Enzymes: a 7-year Clinical, Epidemiological and Immunological Study of an Industrial Allergen. Occupational Medicine. 1977 January 1, 1977;27(1):3-12.
31. Bernstein IL. Enzyme allergy in populations exposed to long-term, low-level concentrations of household laundry products. The Journal of allergy and clinical immunology. 1972 Apr;49(4):219-37. PubMed PMID: 4622164. Epub 1972/04/01. eng.
32. ZetterstrÖM O. Challenge and exposure test reactions to enzyme detergents in subjects sensitized to subtilisin. Clinical & Experimental Allergy. 1977;7(4):355-63.
33. Flindt ML. Pulmonary disease due to inhalation of derivatives of Bacillus subtilis containing proteolytic enzyme. Lancet. 1969 Jun 14;1(7607):1177-81. PubMed PMID: 4181838. Epub 1969/06/14. eng.
34. Pepys J, Longbottom JL, Hargreave FE, Faux J. Allergic reactions of the lungs to enzymes of Bacillus subtilis. Lancet. 1969 Jun 14;1(7607):1181-4. PubMed PMID: 4181839. Epub 1969/06/14. eng.
35. Belin LG, Norman PS. Diagnostic tests in the skin and serum of works sensitized to Bacillus subtilis enzymes. Clinical allergy. 1977 Jan;7(1):55-68. PubMed PMID: 406100. Epub 1977/01/01. eng.
36. Newhouse M, Tagg B, Pocock SJ, McEwan AC. AN EPIDEMIOLOGICAL STUDY OF WORKERS PRODUCING ENZYME WASHING POWDERS. The Lancet. 1970;295(7649):689-93.
37. Belin L, Hoborn J, Falsen E, Andre J. Enzyme sensitisation in consumers of enzyme-containing washing powder. Lancet. 1970 Dec 5;2(7684):1153-7. PubMed PMID: 4098432. Epub 1970/12/05. eng.

38. Flindt ML. Biological miracles and misadventures: identification of sensitization and asthma in enzyme detergent workers. *American journal of industrial medicine*. 1996 Jan;29(1):99-110. PubMed PMID: 8808047. Epub 1996/01/01. eng.
39. Nicholson PJ, Newman Taylor AJ, Oliver P, Cathcart M. Current best practice for the health surveillance of enzyme workers in the soap and detergent industry. *Occupational medicine (Oxford, England)*. 2001 Mar;51(2):81-92. PubMed PMID: 11307694. Epub 2001/04/20. eng.
40. Schweigert MK, Mackenzie DP, Sarlo K. Occupational asthma and allergy associated with the use of enzymes in the detergent industry--a review of the epidemiology, toxicology and methods of prevention. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2000 Nov;30(11):1511-8. PubMed PMID: 11069558. Epub 2000/11/09. eng.
41. Agency EC. European Chemicals Agency. <http://echa.europa.eu/web/guest>. 2015.
42. Jarvis J, Seed MJ, Elton R, Sawyer L, Agius R. Relationship between chemical structure and the occupational asthma hazard of low molecular weight organic compounds. *Occup Environ Med*. 2005 Apr;62(4):243-50. PubMed PMID: 15778257. Pubmed Central PMCID: PMC1741000. Epub 2005/03/22. eng.
43. Patterson R, Zeiss CR, Pruzansky JJ. Immunology and immunopathology of trimellitic anhydride pulmonary reactions. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1982 Jul;70(1):19-23. PubMed PMID: 7086000. Epub 1982/07/01. eng.
44. Venables KM, Topping MD, Howe W, Luczynska CM, Hawkins R, Taylor AJ. Interaction of smoking and atopy in producing specific IgE antibody against a hapten protein conjugate. *British medical journal (Clinical research ed)*. 1985 Jan 19;290(6463):201-4. PubMed PMID: 3917750. Pubmed Central PMCID: PMC1417900. Epub 1985/01/19. eng.

45. Merget R, Caspari C, Dierkes-Globisch A, Kulzer R, Breitstadt R, Kniffka A, et al. Effectiveness of a medical surveillance program for the prevention of occupational asthma caused by platinum salts: a nested case-control study. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2001 Apr;107(4):707-12. PubMed PMID: 11295662. Epub 2001/04/11. eng.
46. Tarlo SM, Liss GM. Prevention of occupational asthma--practical implications for occupational physicians. *Occupational medicine (Oxford, England)*. 2005 Dec;55(8):588-94. PubMed PMID: 16314329. Epub 2005/11/30. eng.
47. Mapp CE, Fryer AA, De Marzo N, Pozzato V, Padoan M, Boschetto P, et al. Glutathione S-transferase GSTP1 is a susceptibility gene for occupational asthma induced by isocyanates. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2002 May;109(5):867-72. PubMed PMID: 11994713. Epub 2002/05/08. eng.
48. Medina-Ramon M, Zock J, Kogevinas M, Sunyer J, Torralba Y, Borrell A, et al. Asthma, chronic bronchitis, and exposure to irritant agents in occupational domestic cleaning: a nested case-control study. *Occupational and Environmental Medicine*. 2005;62(9):598-606. PubMed PMID: PMC1741089.
49. Di Stefano F, Siriruttanapruk S, McCoach JS, Burge PS. Occupational asthma due to glutaraldehyde. *Monaldi archives for chest disease = Archivio Monaldi per le malattie del torace / Fondazione clinica del lavoro, IRCCS [and] Istituto di clinica fisiologica e malattie apparato respiratorio, Universita di Napoli, Secondo ateneo*. 1998 Feb;53(1):50-5. PubMed PMID: 9632908. Epub 1998/06/20. eng.
50. Chan-Yeung M. Mechanism of occupational asthma due to western red cedar (*Thuja plicata*). *American journal of industrial medicine*. 1994 Jan;25(1):13-8. PubMed PMID: 8116639. Epub 1994/01/01. eng.

51. Chan-Yeung M. Immunologic and nonimmunologic mechanisms in asthma due to western red cedar (*Thuja plicata*). *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1982 Jul;70(1):32-7. PubMed PMID: 6177724. Epub 1982/07/01. eng.
52. Moscato G, Pignatti P, Yacoub MR, Romano C, Spezia S, Perfetti L. Occupational asthma and occupational rhinitis in hairdressers. *Chest*. 2005 Nov;128(5):3590-8. PubMed PMID: 16304318. Epub 2005/11/24. eng.
53. Broughton E. The Bhopal disaster and its aftermath: a review. *Environmental Health*. 2005 05/10
54. Kim H, Herbert R, Landrigan P, Markowitz SB, Moline JM, Savitz DA, et al. Increased rates of asthma among World Trade Center disaster responders. *American journal of industrial medicine*. 2012 Jan;55(1):44-53. PubMed PMID: 22068920. Epub 2011/11/10. eng.
55. Tarlo SM, Liss GM. Prevention of occupational asthma. *Current allergy and asthma reports*. 2010 Jul;10(4):278-86. PubMed PMID: 20424999. Epub 2010/04/29. eng.
56. Brooks SM, Weiss MA, Bernstein IL. Reative airways dysfunction syndrome (RADS). Persistent asthma syndrome after high level irritant exposures. *Chest*. 1985 Sep;88(3):376-84. PubMed PMID: 4028848. Epub 1985/09/01. eng.
57. Vandenplas O. Occupational asthma: etiologies and risk factors. *Allergy, asthma & immunology research*. 2011 Jul;3(3):157-67. PubMed PMID: 21738881. Pubmed Central PMCID: PMC3121057. Epub 2011/07/09. eng.
58. Lemiere C, Charpin D, Vervloet D. [Is atopy a risk fator of occupational asthma?]. *Revue des maladies respiratoires*. 1995;12(3):231-9. PubMed PMID: 7638420. Epub 1995/01/01. L'atopie est-elle un facteur de risque de l'asthme professionnel? fre.

59. Nicholson PJ, Cullinan P, Taylor AJ, Burge PS, Boyle C. Evidence based guidelines for the prevention, identification, and management of occupational asthma. *Occup Environ Med.* 2005 May;62(5):290-9. PubMed PMID: 15837849. Pubmed Central PMCID: PMC1741012. Epub 2005/04/20. eng.
60. Hollander A, Heederik D, Doekes G. Respiratory allergy to rats: exposure-response relationships in laboratory animal workers. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 1997 Feb;155(2):562-7. PubMed PMID: 9032195. Epub 1997/02/01. eng.
61. Matsui EC, Krop EJ, Diette GB, Aalberse RC, Smith AL, Eggleston PA. Mouse allergen exposure and immunologic responses: IgE-mediated mouse sensitization and mouse specific IgG and IgG4 levels. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology.* 2004 Aug;93(2):171-8. PubMed PMID: 15328678. Epub 2004/08/27. eng.
62. Hollander A, Doekes G, Heederik D. Cat and dog allergy and total IgE as risk factors of laboratory animal allergy. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 1996 Sep;98(3):545-54. PubMed PMID: 8828532. Epub 1996/09/01. eng.
63. Krop EJ, Heederik DJ, Lutter R, de Meer G, Aalberse RC, Jansen HM, et al. Associations between preemployment immunologic and airway mucosal factors and the development of occupational allergy. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 2009 Mar;123(3):694-700, e1-3. PubMed PMID: 19201013. Epub 2009/02/10. eng.
64. Bernstein DI. Genetics of occupational asthma. *Current opinion in allergy and clinical immunology.* 2011 Apr;11(2):86-9. PubMed PMID: 21325943. Epub 2011/02/18. eng.
65. Gautrin D, Ghezso H, Infante-Rivard C, Malo JL. Natural history of sensitization, symptoms and occupational diseases in apprentices exposed to laboratory

animals. *The European respiratory journal*. 2001 May;17(5):904-8. PubMed PMID: 11488324. Epub 2001/08/08. eng.

66. Howse D, Gautrin D, Neis B, Cartier A, Horth-Susin L, Jong M, et al. Gender and snow crab occupational asthma in Newfoundland and Labrador, Canada. *Environmental research*. 2006 Jun;101(2):163-74. PubMed PMID: 16109398. Epub 2005/08/20. eng.

67. Baur X. I are we closer to developing threshold limit values for allergens in the workplace? *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2003 May;90(5 Suppl 2):11-8. PubMed PMID: 12772945. Epub 2003/05/30. eng.

68. Jacobs JH, Meijster T, Meijer E, Suarathana E, Heederik D. Wheat allergen exposure and the prevalence of work-related sensitization and allergy in bakery workers. *Allergy*. 2008 Dec;63(12):1597-604. PubMed PMID: 18513267. Epub 2008/06/03. eng.

69. Shah D. Healthy worker effect phenomenon. *Indian Journal of Occupational and Environmental Medicine*. 2009;13(2):77-9. PubMed PMID: PMC2847330.

70. Jeal H, Draper A, Harris J, Taylor AN, Cullinan P, Jones M. Modified Th2 responses at high-dose exposures to allergen: using an occupational model. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2006 Jul 1;174(1):21-5. PubMed PMID: 16603608. Epub 2006/04/11. eng.

71. Picado C. Barcelona's asthma epidemics: clinical aspects and intriguing findings. *Thorax*. 1992;47(3):197-200. PubMed PMID: PMC1021011.

72. Quirce S, Polo F, Figueredo E, Gonzalez R, Sastre J. Occupational asthma caused by soybean flour in bakers--differences with soybean-induced epidemic asthma. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and*

Clinical Immunology. 2000 Jun;30(6):839-46. PubMed PMID: 10848902. Epub 2000/06/10. eng.

73. Bernstein JA, Alexis N, Bacchus H, Bernstein IL, Fritz P, Horner E, et al. The health effects of non-industrial indoor air pollution. The Journal of allergy and clinical immunology. 2008 Mar;121(3):585-91. PubMed PMID: 18155285. Epub 2007/12/25. eng.

74. Radon K. The two sides of the "endotoxin coin". Occupational and Environmental Medicine. 2006;63(1):73-8. PubMed PMID: PMC2078037.

75. Paul J Nicholson PCaSB. Concise guidance: diagnosis, management and prevention of occupational asthma. Clinical Medicine. 2012;Vol 12(No 2):156 - 9.

76. Tarlo SM, Boulet LP, Cartier A, Cockcroft D, Cote J, Hargreave FE, et al. Canadian Thoracic Society guidelines for occupational asthma. Can Respir J. 1998 Jul-Aug;5(4):289-300. PubMed PMID: 9753529. Epub 1998/10/06. eng.

77. Moscato G, Malo JL, Bernstein D. Diagnosing occupational asthma: how, how much, how far? The European respiratory journal. 2003 May;21(5):879-85. PubMed PMID: 12765438. Epub 2003/05/27. eng.

78. Guidelines for the diagnosis of occupational asthma. Subcommittee on 'Occupational Allergy' of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology. 1992 Jan;22(1):103-8. PubMed PMID: 1551030. Epub 1992/01/01. eng.

79. Moscato G, Pala G, Barnig C, De Blay F, Del Giacco SR, Folletti I, et al. EAACI consensus statement for investigation of work-related asthma in non-specialized centres. Allergy. 2012 Apr;67(4):491-501. PubMed PMID: 22257175. Epub 2012/01/20. eng.

80. Cartier A. Definition and diagnosis of occupational asthma. In: Sigsgaard T, Heederik D, editors. Occupational Asthma. Progress in Inflammation Research: Birkhäuser Basel; 2010. p. 71-87.
81. Rachiotis G, Savani R, Brant A, MacNeill SJ, Newman Taylor A, Cullinan P. Outcome of occupational asthma after cessation of exposure: a systematic review. *Thorax*. 2007 Feb;62(2):147-52. PubMed PMID: 17040933. Pubmed Central PMCID: PMC2111252. Epub 2006/10/17. eng.
82. Ferreira AJ. Asma Ocupacional - Entrevista a Dr. António Jorge Ferreira. Para que não lhe falte o ar2007 <http://bial.memoriavisual.net/articles.php?id=30>.
83. Henneberger PK, Redlich CA, Callahan DB, Harber P, Lemiere C, Martin J, et al. An official american thoracic society statement: work-exacerbated asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2011 Aug 1;184(3):368-78. PubMed PMID: 21804122. Epub 2011/08/02. eng.
84. Malo JL, Ghezze H, Larcheveque J, Lagier F, Perrin B, Cartier A. Is the Clinical History a Satisfactory Means of Diagnosing Occupational Asthma. *Am Rev Respir Dis*. 1991 Mar;143(3):528-32. PubMed PMID: WOS:A1991FA93100014. English.
85. Tarlo SM, Liss GM, Blanc PD. How to diagnose and treat work-related asthma: key messages for clinical practice from the American college of chest physicians consensus statement. *Pol Arch Med Wewn*. 2009 Oct;119(10):660-6. PubMed PMID: 19847143. Epub 2009/10/23. eng.
86. Malo JL, Ghezze H, L'Archeveque J, Lagier F, Perrin B, Cartier A. Is the clinical history a satisfactory means of diagnosing occupational asthma? *Am Rev Respir Dis*. 1991 Mar;143(3):528-32. PubMed PMID: 2001062.

87. Fishwick D, Barber CM, Bradshaw LM, Ayres JG, Barraclough R, Burge S, et al. Standards of care for occupational asthma: an update. *Thorax*. 2012 March 1, 2012;67(3):278-80.
88. Malo JL, Ghezzi H, D'Aquino C, L'Archeveque J, Cartier A, Chan-Yeung M. Natural history of occupational asthma: relevance of type of agent and other factors in the rate of development of symptoms in affected subjects. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1992 Dec;90(6 Pt 1):937-44. PubMed PMID: 1460199. Epub 1992/12/01. eng.
89. British Guideline on the Management of Asthma. *Thorax*. 2008 May;63 Suppl 4:iv1-121. PubMed PMID: 18463203. Epub 2008/05/28. eng.
90. Cartier A. Definition and diagnosis of occupational asthma. *The European respiratory journal*. 1994 Jan;7(1):153-60. PubMed PMID: 8143815. Epub 1994/01/01.
91. Baldwin DR, Gannon P, Bright P, Newton DT, Robertson A, Venables K, et al. Interpretation of occupational peak flow records: level of agreement between expert clinicians and Oasys-2. *Thorax*. 2002 Oct;57(10):860-4. PubMed PMID: 12324671. Pubmed Central PMCID: PMC1746200. Epub 2002/09/27. eng.
92. Popa V. ATS guidelines for methacholine and exercise challenge testing. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001 Jan;163(1):292-3. PubMed PMID: 11208661. Epub 2001/02/24. eng.
93. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, Hankinson JL, Irvin CG, et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2000 Jan;161(1):309-29. PubMed PMID: 10619836. Epub 2000/01/05. eng.

94. Beach J, Russell K, Blitz S, Hooton N, Spooner C, Lemiere C, et al. A systematic review of the diagnosis of occupational asthma. *Chest*. 2007 Feb;131(2):569-78. PubMed PMID: 17296663. Epub 2007/02/14. eng.
95. Merget R, Stollfuss J, Wiewrodt R, Fruhauf H, Koch U, Bolm-Audorff U, et al. Diagnostic tests in enzyme allergy. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1993 Aug;92(2):264-77. PubMed PMID: 8349937. Epub 1993/08/01. eng.
96. Brant A, Zekveld C, Welch J, Jones M, Taylor AN, Cullinan P. The prognosis of occupational asthma due to detergent enzymes: clinical, immunological and employment outcomes. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2006 Apr;36(4):483-8. PubMed PMID: 16630153. Epub 2006/04/25. eng.
97. National Guideline C. Occupational asthma: prevention, identification & management: systematic review & recommendations Rockville MD: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); [12/29/2014]. Available from: <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=36826>.
98. Vandenplas O, Malo JL. Inhalation challenges with agents causing occupational asthma. *The European respiratory journal*. 1997 Nov;10(11):2612-29. PubMed PMID: 9426105. Epub 1998/01/13. eng.
99. Cartier A, Bernstein IL, Burge PS, Cohn JR, Fabbri LM, Hargreave FE, et al. Guidelines for bronchoprovocation on the investigation of occupational asthma. Report of the Subcommittee on Bronchoprovocation for Occupational Asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1989 Nov;84(5 Pt 2):823-9. PubMed PMID: 2809031. Epub 1989/11/01. eng.

100. Stenton SC, Avery AJ, Walters EH, Hendrick DJ. Statistical approaches to the identification of late asthmatic reactions. *The European respiratory journal*. 1994 Apr;7(4):806-12. PubMed PMID: 8005264. Epub 1994/04/01. eng.
101. Vandenplas O, Delwiche JP, Jamart J, Van de Weyer R. Increase in non-specific bronchial hyperresponsiveness as an early marker of bronchial response to occupational agents during specific inhalation challenges. *Thorax*. 1996 May;51(5):472-8. PubMed PMID: 8711673. Pubmed Central PMCID: PMC473590. Epub 1996/05/01. eng.
102. Melillo G, Bonini S, Cocco G, Davies RJ, de Monchy JG, Frolund L, et al. EAACI provocation tests with allergens. Report prepared by the European Academy of Allergology and Clinical Immunology Subcommittee on provocation tests with allergens. *Allergy*. 1997;52(35 Suppl):1-35. PubMed PMID: 9224539. Epub 1997/01/01. eng.
103. Allmers H, Chen Z, Barbinova L, Marczyński B, Kirschmann V, Baur X. Challenge from methacholine, natural rubber latex, or 4,4-diphenylmethane diisocyanate in workers with suspected sensitization affects exhaled nitric oxide [change in exhaled NO levels after allergen challenges]. *International archives of occupational and environmental health*. 2000 Apr;73(3):181-6. PubMed PMID: 10787133. Epub 2000/04/29. eng.
104. Baur X, Barbinova L. Latex allergen exposure increases exhaled nitric oxide in symptomatic healthcare workers. *The European respiratory journal*. 2005 Feb;25(2):309-16. PubMed PMID: 15684296. Epub 2005/02/03. eng.
105. Barbinova L, Baur X. Increase in exhaled nitric oxide (eNO) after work-related isocyanate exposure. *International archives of occupational and environmental health*. 2006 May;79(5):387-95. PubMed PMID: 16421715. Epub 2006/01/20. eng.

106. Hendrick DJ. Management of occupational asthma. *The European respiratory journal*. 1994 May;7(5):961-8. PubMed PMID: 8050555. Epub 1994/05/01. eng.
107. Anees W, Moore VC, Burge PS. FEV1 decline in occupational asthma. *Thorax*. 2006 Sep;61(9):751-5. PubMed PMID: 16670172. Pubmed Central PMCID: PMC2117105. Epub 2006/05/04. eng.
108. Malo JL, Ghezzi H. Recovery of methacholine responsiveness after end of exposure in occupational asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2004 Jun 15;169(12):1304-7. PubMed PMID: 15070824. Epub 2004/04/09. eng.
109. Vandenplas O, Jamart J, Delwiche JP, Evrard G, Larbanois A. Occupational asthma caused by natural rubber latex: outcome according to cessation or reduction of exposure. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2002 Jan;109(1):125-30. PubMed PMID: 11799378. Epub 2002/01/19. eng.
110. Burge PS. Occupational asthma in electronics workers caused by colophony fumes: follow-up of affected workers. *Thorax*. 1982;37(5):348-53. PubMed PMID: PMC459315.
111. Vandenplas O, Dressel H, Wilken D, Jamart J, Heederik D, Maestrelli P, et al. Management of occupational asthma: cessation or reduction of exposure? A systematic review of available evidence. *European Respiratory Journal*. 2011 October 1, 2011;38(4):804-11.
112. Bernstein DI. Management of the individual worker with occupational asthma. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 111(3):167-9.
113. Liss GM, Sussman GL, Deal K, Brown S, Cividino M, Siu S, et al. Latex allergy: epidemiological study of 1351 hospital workers. *Occupational and Environmental Medicine*. 1997;54(5):335-42. PubMed PMID: PMC1128782.

114. Baker EL. Sentinel Event Notification System for Occupational Risks (SENSOR): the concept. American Journal of Public Health. 1989;79(Suppl):18-20. PubMed PMID: PMC1350124.
115. Ross DJ. Ten years of the SWORD project. Surveillance of Work-related and Occupational Respiratory Disease. Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology. 1999 Jun;29(6):750-3. PubMed PMID: 10336589. Epub 1999/05/21. eng.
116. Saúde Md. Doenças Profissionais 2014. Available from: <http://www.portaldasauade.pt/portal/conteudos/informacoes+uteis/saude+no+trabalho/doençasprofissionais.htm>.
117. República D. Decreto Regulamentar n.º 76/2007 2007. Available from: <http://www.portaldasauade.pt/NR/rdonlyres/AF267FFC-1E51-41DC-8736-D52019BCAB6F/0/0449904543.pdf>.