

**INSTITUTO LABORO  
MEDICINA DO TRABALHO**

**AIRTON MARQUES SILVA**

**ASMA OCUPACIONAL**

São Luís

2013

**AIRTON MARQUES SILVA**

**ASMA OCUPACIONAL**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Pós Graduação em Medicina do Trabalho do Instituto Laboro de São Luís do Maranhão, como requisito parcial para obtenção de Certificado do Curso de Pós Graduação.

São Luís

2013

**AIRTON MARQUES SILVA**

**ASMA OCUPACIONAL**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Pós Graduação em Medicina do Trabalho do Instituto Laboro de São Luís do Maranhão, como requisito parcial para obtenção de Certificado do Curso de Pós Graduação.

Aprovada em: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

**BANCA EXAMINADORA**

---

**1º Examinador**

---

**2º Examinador**

---

**3º Examinador**

Dedico esta monografia a meus familiares, aos colegas de curso, aos professores e a todos aqueles que direta ou indiretamente contribuíram para esta conquista.

## RESUMO

A asma é a causa mais comum de doença respiratória relacionada ao trabalho. A presente pesquisa tem o propósito de rever alguns aspectos epidemiológicos sobre o desencadeamento de asma ocupacional motivado pela exposição à poeira e material particulado no trabalho. Concluiu-se que o objetivo principal na asma ocupacional é a prevenção. Higiene ambiental, tal como melhor ventilação, ou processos de isolamento podem contribuir para melhoria ambiental. O uso de equipamentos de proteção individual é importante e tem seu emprego em alguns casos. A educação do trabalhador acerca da exposição no ambiente de trabalho, seus efeitos na saúde e como minimizá-los tem importância também.

Palavras-chave: Asma; Trabalho; Alergias; Doenças respiratórias

## ABSTRACT

Asthma is the most common cause of respiratory disease related to work. This research is meant to review some aspects of the epidemiological trigger of asthma caused by occupational exposure to dust and particulate matter at work. It was concluded that the main objective in occupational asthma is prevention. Environmental hygiene, such as better ventilation, insulation or processes can contribute to environmental improvement. The use of personal protection equipment is important and has its use in some cases. The education of workers about the exposure on the desktop, its effects on health and minimize them is important too.

Key words: Asthma; Work; Allergies; Respiratory

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	7
<b>2</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	9
<b>2.1</b>	<b>Alergia</b> .....	9
<b>2.2</b>	<b>Asma</b> .....	10
2.2.1	Bases genéticas e ambientais da asma.....	11
2.2.2	Bases imunológicas da asma.....	13
2.2.3	Fase imediata e fase tardia da resposta alérgica asmática.....	15
<b>2.3</b>	<b>Fisiopatologia da asma</b> .....	17
<b>2.4</b>	<b>Mediadores da resposta asmática</b> .....	19
2.4.1	Citocinas.....	19
2.4.2	Quimiocinas.....	21
2.4.3	Acetilcolina.....	22
2.4.4	Serotonina.....	23
<b>2.5</b>	<b>Asma ocupacional</b> .....	24
2.5.1	História e epidemiologia.....	24
2.5.2	Classificação e etiologia.....	25
2.5.3	Fisiopatologia.....	27
2.5.4	Diagnóstico.....	29
2.5.5	Tratamento.....	33
<b>3</b>	<b>METODOLOGIA</b> .....	35
<b>4</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	36
	REFERÊNCIAS.....	37

## 1 INTRODUÇÃO

A asma é a causa mais comum de doença respiratória relacionada ao trabalho, sendo responsável por 1-2% do total de casos (BROOKS, 1977). Aproximadamente 2.000 novos casos são relatados por ano no Reino Unido (MEREDITH, 1993), onde a incidência na população que trabalha é de 20:1.000.000. Um estudo recente avaliou uma grande população de adultos jovens da Europa e outros países industrializados, estimando-se entre 5 e 10% os casos de asma secundária à exposição ocupacional (KOGEVINAS et al, 1999). A prevalência da asma ocupacional varia em função da substância a qual o trabalhador fica exposto.

A lista de agentes conhecidos ou suspeitos de causarem asma ocupacional é incrementada quase que diariamente. A potência e a dose dos antígenos, bem como o tamanho da população exposta, determinam a magnitude do problema (CONOLLY e HENDRICK, 1984). A prevalência pode ser alta como 50% naqueles expostos a enzimas proteolíticas (MITCHEL et al, 1971) e baixa, cerca de 5% em alguns grupos de pacientes expostos a isocianatos (NIOSHI, 1978) ou poeira de madeira de cedro (CHANG-YEUNG et al, 1978).

Olsen e Prickman (1936) descreveram caso clínico de um paciente com sinais e sintomas característicos de rinite alérgica e asma resultante de contato com poeira de soja.

Bronquite asmática também foi descrita por Peters (1965), que relatou caso clínico de uma enfermeira, que desenvolveu sintomatologia respiratória com broncoespasmo associado a rinoconjuntivite ao preparar banhos de imersão para tratamento de pacientes com dermatites.

Vissers (2001) ao analisar a poeira doméstica em habitações de padeiros, detectaram níveis significantes de farinha de trigo e de alérgenos de fungos, que colonizam amiúde esse material orgânico. Ao mesmo tempo, familiares destes trabalhadores, apresentaram sensibilização a esses alérgenos. Em conclusão, sugerem que, poluentes ocupacionais podem ser carreados para os domicílios, através de roupas ou sapatos dos padeiros.

Em caminhoneiros que transportam ração de laranja (péletes), foram avaliadas as causas e prevalência de alergia respiratória e concluiu-se que fungos que a colonizam são os responsáveis pelas manifestações de alergia respiratória e não os componentes da própria laranja, como havia suspeita a principio. Esses trabalhadores, por diversas vezes, referiram a presença de alergia respiratória, de grande monta, também ao transportar soja (PINTO et al, 2002).

A presente pesquisa tem, pois, o propósito de rever alguns aspectos epidemiológicos sobre o desencadeamento de asma ocupacional motivado pela exposição à poeira e material particulado no trabalho.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Alergia

A palavra “alergia” foi originalmente utilizada por Von Pirquet (1906) para descrever “a habilidade de animais e humanos de desenvolverem respostas alteradas à substâncias estranhas após repetidas exposições”. Von Pirquet era pediatra e acreditava que essa reação alterada se manifestava através de mudanças do sistema imune do próprio paciente, potencializadas por influências externas tais como: alimentação, o ar respirado ou contato direto com a pele. Nascia aí o termo “alergeno” (substância responsável pela reação alterada). Alguns anos mais tarde, Prausnitz e Küstner (1921) demonstraram que a reatividade cutânea poderia ser passivamente transmitida para a pele de indivíduos saudáveis, através de injeções subcutâneas do soro de indivíduos alérgicos.

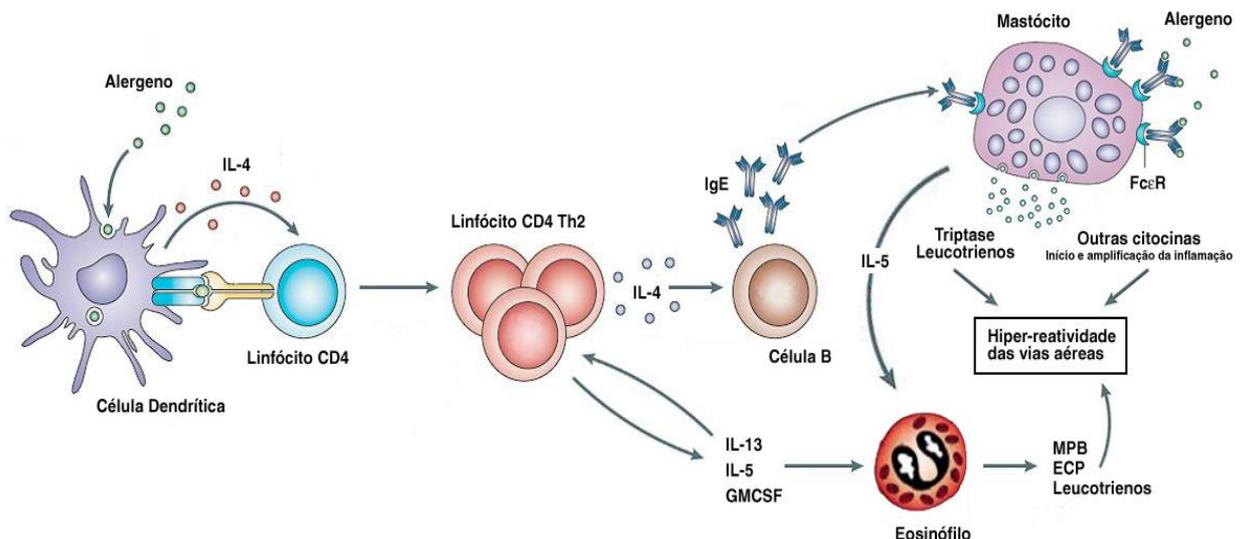
A natureza do fator responsável por essa sensibilização passiva era desconhecida e esse fator foi posteriormente chamado “reagina” por Coca e Cooke (*apud* JOHANSSON, 2002). Em 1967, a “reagina” foi identificada como uma imunoglobulina (Ig) por Ishizaka e colaboradores (1967). Uma nova classe de imunoglobulinas foi então reconhecida, a IgE (BENNICH *et al.*, 1968).

A descoberta e isolamento da estrutura antigênica da IgE, introduziu uma nova dimensão à metodologia de estudo da alergia (ISHIZAKA *et al.*, 1967). A partir deste momento passou a ser possível procurar por respostas imunes específicas – anticorpos do tipo IgE específicos para determinados alergenos. Além disso, uma série de estudos confirmou o envolvimento de células do sistema imune no desenvolvimento de reações alérgicas, como os mastócitos e os eosinófilos (*apud* JOHANSSON, 2002), colocando o sistema imune como peça-chave nas respostas alérgicas.

Enquanto a alergia era uma desordem rara na época de sua descoberta, atualmente quase metade da população dos países ditos “ocidentalizados” apresenta sensibilização a um ou mais alergenos ambientais. Em países como a Inglaterra ou Austrália, isso se reflete em uma em cada quatro crianças menores de 14 anos sofrendo de asma e uma em cada cinco sofrendo de eczema (BEASLEY, 1998). Essa condição vem aumentando cada vez mais nos últimos 40 anos. Só nos Estados Unidos, de 1980 a 1994 a prevalência de asma aumentou 75% (CASTRO *et al.*, 2005).

Atualmente a alergia é considerada uma disfunção imunológica, que pode causar em indivíduos pré-dispostos (ou atópicos), uma resposta inflamatória local ou efeitos

sistêmicos severos. As doenças alérgicas ou atópicas são fenômenos complexos, que induzem diversas manifestações patofisiológicas como aumento de permeabilidade vascular, vasodilatação, hiper-reatividade brônquica e inflamação local. O processo de sensibilização geralmente resulta do contato primário com o alérgeno, gerando uma resposta imune específica caracterizada pelo predomínio de citocinas produzidas por um subtipo de linfócitos CD4+ denominado T helper (Th)2 (Interleucina (IL)-4, IL-5 e IL-13) e produção de anticorpos do tipo IgE. Após reexposição, o alérgeno interage com a IgE, agora fixada na superfície de células-alvo, e dispara a liberação de uma série de mediadores responsáveis pelo desenvolvimento do quadro alérgico (*apud* WILLS-KARP, 1999) (Figura 1).



**Figura 1: Eventos iniciadores da resposta alérgica.** Os alérgenos são endocitados pelas células dendríticas e apresentados aos linfócitos T CD4+. As citocinas produzidas nesse microambiente induzem a diferenciação dos linfócitos CD4+ para um fenótipo Th2, gerando uma expansão dessa subpopulação. As células Th2 induzem então a mudança de classe de imunoglobulina para IgE pelos linfócitos B. Essa IgE alérgeno-específica se liga a receptores na superfície de mastócitos, e uma subsequente reexposição ao alérgeno leva à degranulação e liberação de moléculas pro-inflamatórias por essas células. Essas moléculas recrutam outras células inflamatórias, como os eosinófilos, os quais quando ativados também liberam mediadores inflamatórios. O conjunto desses mediadores presentes no microambiente pulmonar irá então culminar no fenômeno de hiper-reatividade das vias aéreas (COOKSON, 2004).

## 2.2 Asma

A asma é uma manifestação alérgica caracterizada principalmente pela inflamação crônica da mucosa brônquica, níveis aumentados de IgE sérica e por uma hiper-reatividade das vias aéreas, culminando num fenômeno de obstrução intermitente destas vias (*apud* CORRIGAN & KAY, 1992). Estruturalmente, as vias aéreas de um indivíduo asmático são caracterizadas pela presença de inflamação crônica com infiltração intensa da mucosa

brônquica por mastócitos, linfócitos e eosinófilos, juntamente com descamação do epitélio, hiperplasia das células caliciformes resultando na produção de grandes quantidades de muco e espessamento da submucosa pela deposição de colágeno (COHN *et al.*, 1997 *apud* WILLS-KARP, 1999).

Por muito tempo, a asma foi considerada uma doença totalmente reversível. Como consequência, a abordagem terapêutica para essa doença era focalizada no controle dos sintomas, através do alívio do broncoespasmo e redução da inflamação das vias aéreas. Além disso, diversos estudos têm demonstrado que indivíduos asmáticos apresentam uma alta taxa de deterioração das funções respiratórias (LANGE *et al.*, 1998). Hoje, a asma é considerada uma doença para a qual raramente existe cura, só controle.

### 2.2.1 Bases genéticas e ambientais da asma

A asma é uma doença multifatorial, uma vez que suas causas incluem tanto fatores ambientais quanto fatores genéticos. Essa predisposição genética para o desenvolvimento de uma resposta aumentada a aeroalergenos comuns tem sido alvo de diversos estudos. Até o momento 18 genes de susceptibilidade à asma foram identificados, revelando a complexidade e heterogeneidade dessa doença (HOFFJAN & OBBER, 2002).

A região cromossômica mais estudada é o “cluster” de citocinas localizado no cromossomo 5q (genes da IL-4, 13, 9 e 15). Apesar de numerosos estudos, nem todos conseguiram comprovar e reproduzir a efetiva herdabilidade dos loci-candidatos identificados nessa região (*apud* WILLS-KARP & EWART, 2004). Nos últimos quatro anos, alguns grupos se dedicaram à identificação de novos genes de susceptibilidade à asma. Esses estudos resultaram na descoberta de 2 genes associados à asma em humanos: *ADAM33*, uma metaloproteinase envolvida no remodelamento dos tecidos das vias aéreas; e *DPP10*, uma dipeptidase que especula-se ser moduladora da atividade de várias citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias ao clivar a porção N-terminal dessas proteínas. Em camundongos, outros 2 genes foram considerados cruciais para a patogênese da asma: *Tim1*, uma proteína transmembrana expressa em linfócitos CD4+; e *C5*, o fator 5 do sistema complemento (*apud* WILLS-KARP & EWART, 2004).

Apesar dos fatores genéticos contribuírem para a susceptibilidade de um indivíduo à asma, em muitos casos para se manifestarem, eles precisam interagir com estímulos ambientais. Além disso, os fatores genéticos explicam parcialmente as grandes diferenças de incidência da asma entre países, mas não a crescente tendência de aumento da doença nas

últimas décadas, especialmente nos países “ocidentalizados”. Os aspectos da vida “ocidental” responsáveis por esse aumento ainda não foram claramente definidos: poluição do ar, exposição doméstica a alérgenos derivados de ácaros, animais domésticos ou fungos, etc. No final dos anos 80, uma hipótese tornou-se bastante popular no intuito de explicar a alta prevalência de doenças atópicas em países desenvolvidos. Essa hipótese, chamada de hipótese da higiene, correlaciona doenças atópicas à falta de infecções na infância. A hipótese da higiene é derivada da observação da relação inversa entre a ocorrência de febre do feno e o tamanho familiar feita por David Strachan, em 1989. A febre do feno é um tipo de rinite alérgica sazonal que ocorre numa determinada época do ano, na primavera, quando ocorre a polinização. Os grãos de pólen estão intimamente relacionados aos sintomas dessa doença, enquanto o feno representa apenas uma pequena porcentagem responsável pela causa da doença. Essas substâncias entram em contato com a membrana mucosa dos olhos e nariz de indivíduos alérgicos, causando inflamação. Strachan pesquisou os arquivos médicos de 17.000 crianças inglesas e verificou que quanto maior o número de irmãos mais velhos que essas crianças tinham, menor era a susceptibilidade delas à febre do feno. Strachan sugeriu que os irmãos mais velhos estariam trazendo mais infecções virais para seus irmãos menores, tornando o sistema imune dessas crianças mais tolerante ao pólen (STRACHAN, 1989). A hipótese da higiene argumenta então que infecções desenvolvidas durante os primeiros anos da infância inibem a tendência de desenvolvimento de doenças alérgicas (STRACHAN, 1989).

Como consequência, crianças com estilo de vida “ocidentalizado”, protegidas das infecções que afetam as crianças nascidas em países em desenvolvimento, sofrem de um risco aumentado de desenvolverem doenças alérgicas. Isso aconteceria porque muitas das infecções comuns induzem uma forte resposta imune do hospedeiro caracterizada pela produção de IFN- $\gamma$ , uma resposta típica mediada por linfócitos CD4<sup>+</sup> do subtipo Th1. As respostas Th1 tendem a antagonizar o desenvolvimento de respostas Th2, mediadoras da resposta alérgica. Prescott e colaboradores (1998) demonstraram que o sistema imune de crianças recém-nascidas possui um forte componente Th2 e que, posteriormente, esse viés Th2 diminui gradualmente durante os dois primeiros anos de vida em indivíduos não-alérgicos (PRESCOTT *et al.*, 1998). Em crianças alérgicas ocorre o contrário, há um aumento na intensidade das respostas do tipo Th2 ao longo do tempo (PRESCOTT *et al.*, 1998). Por essa razão especula-se que o sistema imune em desenvolvimento necessite de um estímulo Th1 do meio ambiente para evitar o desenvolvimento das doenças alérgicas (WILLS-KARP *et al.*, 2001).

Muitas infecções bacterianas e virais podem fornecer esse estímulo. De fato, a infecção com BCG (*Mycobacterium bovis*) atenua a asma experimental induzida em camundongos. Esses dados sugerem que o fator etiológico chave nas doenças alérgicas pode não ser somente a aquisição inicial de uma resposta imune baseada no fenótipo Th2, mas também a eficiência dos mecanismos de equilíbrio da resposta imune (PRESCOTT *et al.*, 1998).

### 2.2.2 Bases imunológicas da asma

O processo inflamatório asmático se inicia como resultado de uma resposta imune exacerbada a alérgenos comumente inalados. Os principais iniciadores dessa resposta são os linfócitos T CD4+, essenciais na fase de sensibilização do indivíduo. Os linfócitos T (CD4+ e CD8+) apresentam em sua superfície o receptor de células T (TCR), que os torna células altamente específicas. Através do TCR, os linfócitos T CD4+ reconhecem peptídeos de antígenos protéicos apresentados em moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) de classe II. Estas moléculas do MHC de classe II estão presentes na superfície de células apresentadoras de antígeno (APC) como células dendríticas, macrófagos e linfócitos B. A apresentação do alérgeno para os linfócitos T CD4+ ocorre exatamente através da interação MHC-TCR. As APCs têm a capacidade de endocitar o alérgeno que penetrou no organismo pelo trato respiratório ou pele por exemplo, e degradá-lo em pequenos peptídeos no compartimento lisossomal. Posteriormente, esses peptídeos se ligam a moléculas de MHC de classe II, vindas do retículo endoplasmático (RE). Ao ser direcionado para a superfície da APC, o complexo MHC de classe II-peptídeo liga-se ao TCR da célula CD4+, fazendo com que ela seja ativada. Os linfócitos T CD4+, após ativação, têm a capacidade de se diferenciar principalmente em duas classes de células Th com habilidades funcionais distintas, os linfócitos CD4+ do tipo Th1 e Th2. Essas duas classes de linfócitos CD4+ diferenciados produzem citocinas específicas e mutuamente exclusivas, influenciando a ativação e diferenciação de outros tipos celulares (MOSMANN *et al.*, 1986 *apud* ABBAS *et al.* 1996).

Células do tipo Th1 caracterizam-se pela produção de IFN- $\gamma$ , IL-2, e TNF $\beta$ , enquanto células do tipo Th2 produzem IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13 (*apud* SEDER & PAUL, 1994). As citocinas produzidas pelas células Th1 e Th2 funcionam de maneira autócrina, promovendo o desenvolvimento de seu próprio fenótipo, a IL-4 estimulando o

fenótipo Th2 e o IFN- $\gamma$  promovendo o fenótipo Th1. Além desse papel regulador positivo, as citocinas Th1 e Th2 também regulam negativamente o fenótipo oposto.

As células CD4<sup>+</sup> diferenciadas para Th1 e Th2 exibem fatores de transcrição específicos e mutuamente exclusivos de seu fenótipo. O fator de transcrição GATA-3 é expresso durante o processo de diferenciação de células CD4<sup>+</sup> para um fenótipo Th2 e tem a capacidade de transativar o promotor do gene de IL-4 *in vitro* (ZHENG & FLAVELL, 1997; RANGANATH *et al.*, 1998). O fator de transcrição GATA-3, além de extremamente importante na consolidação do fenótipo Th2, também controla a expressão de diversas citocinas típicas do fenótipo Th2, as quais são essenciais para a indução de inflamação alérgica *in vivo*. Outros fatores de transcrição também são importantes para o desenvolvimento do fenótipo Th2, como NFAT, AP-1 e a subunidade p50 do NF- $\kappa$ B.

Especificamente, células CD4<sup>+</sup> de camundongos deficientes para p50 não induzem a expressão de GATA-3 em condições Th2 de diferenciação (DAS *et al.*, 2001). Células Th deficientes para NFAT2 produzem níveis diminuídos de citocinas do tipo Th2, enquanto células CD4<sup>+</sup> deficientes para NFAT1 têm produção aumentada de citocinas do tipo Th2, sugerindo que esses fatores são especialmente importantes no desenvolvimento do fenótipo Th2 (KIANI *et al.*, 1997). Em oposição, o fator de transcrição T-bet é especificamente expresso em células CD4<sup>+</sup> diferenciadas para Th1, mostrando-se um potente ativador do gene de IFN- $\gamma$  (SZABO *et al.*, 2000).

Apesar disso, os mecanismos moleculares de regulação da diferenciação Th1/Th2 por fatores de transcrição ainda não estão completamente elucidados. A inflamação alérgica está fortemente associada aos linfócitos T CD4<sup>+</sup> do tipo Th2, uma vez que um padrão de citocinas do tipo Th2 foi associado à patogênese dessa doença (RENAULD, 2001).

De fato, números elevados de células Th2 foram identificados em fluidos de lavados broncoalveolares (BAL) e biópsias de vias aéreas de pacientes asmáticos. Além disso, nas vias aéreas de indivíduos asmáticos foram identificados níveis aumentados de expressão do mRNA para GATA-3 quando comparados com seus respectivos controles, que foram correlacionados com expressão aumentada de IL-5. Quando uma proteína GATA-3 mutante, que atua como dominante negativo, é expressa especificamente em linfócitos T ocorre uma redução dos níveis das citocinas IL-4, IL-5 e IL-13, típicas do fenótipo Th2, além de diminuição da produção de muco, síntese de IgE e eosinofilia nesses animais transgênicos (ZHANG *et al.*, 1999).

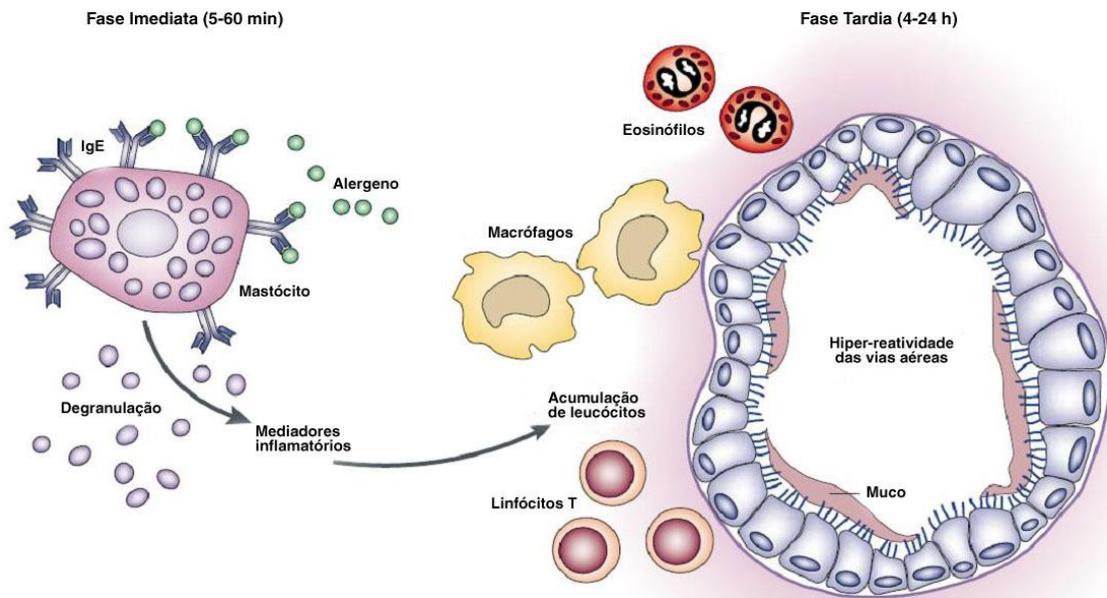
Similarmente, a administração intranasal de DNA anti-senso para GATA-3 reduz a inflamação das vias aéreas, hiper-reatividade e produção de muco num modelo experimental de asma em camundongos. Camundongos deficientes para T-bet apresentam diminuição da produção de IFN- $\gamma$  e desenvolvem hiper-reatividade das vias aéreas espontaneamente (FINOTTO *et al.*, 2002). De forma similar, a expressão de T-bet em células CD4<sup>+</sup> está diminuída no pulmão de indivíduos asmáticos, quando comparados com indivíduos saudáveis (FINOTTO *et al.*, 2002).

As principais citocinas produzidas pelas células Th2: IL-4, IL-5 e IL-13, são extremamente importantes no recrutamento e ativação de células efetoras relacionadas às respostas alérgicas, como eosinófilos e mastócitos. A IL-13 é responsável pela hipersecreção de muco das glândulas da submucosa e/ou células caliciformes. A IL-4 e IL-5 aumentam a adesão de eosinófilos às células endoteliais vasculares, promovendo sua infiltração nos sítios inflamatórios ao regular moléculas de adesão na superfície dos eosinófilos (VLA-4) e do próprio endotélio (VCAM-1). A IL-4 também é essencial para a diferenciação de linfócitos CD4<sup>+</sup> para um fenótipo Th2 e para a diferenciação de mastócitos, além de ser caracterizada como um indutor da mudança de classe de imunoglobulinas para IgE em linfócitos B (*apud* GOULD *et al.*, 2003).

Essa IgE secretada por linfócitos B ativados é direcionada para a corrente sanguínea e liga-se a receptores de Fc específicos (Fc $\epsilon$ R) na superfície de mastócitos teciduais ou basófilos sanguíneos. A partir desse momento, essas células estão preparadas para serem ativadas por antígenos/alergenos, tornando o indivíduo sensibilizado para aquele determinado antígeno específico (GOULD *et al.*, 2003).

### 2.2.3 Fase imediata e fase tardia da resposta alérgica asmática

A resposta alérgica asmática pode ser dividida em duas fases distintas: uma imediata, caracterizada pela degranulação de mastócitos, aumento da permeabilidade vascular e edema; e uma tardia, que começa a se desenvolver 5-6h após contato com o alérgeno, sendo caracterizada por infiltrado de células inflamatórias, principalmente linfócitos, eosinófilos e neutrófilos (Figura 2).



**Figura 2: Fases da resposta asmática.** A asma pode ser dividida em duas fases distintas. A fase imediata ocorre rapidamente após a exposição ao alérgeno, induzindo degranulação de mastócitos, causando liberação de mediadores inflamatórios e, conseqüentemente, mudanças nas funções das vias aéreas. Os mediadores liberados durante a fase imediata causam progressão para a fase tardia da resposta imune contra esse determinado alérgeno. A fase tardia é geralmente mais severa e caracterizada pelo acúmulo de células mononucleares (monócitos e linfócitos), bem como de eosinófilos. Os tipos celulares que se acumulam durante a fase tardia estão associados com disfunção e dano prolongado das vias aéreas (LUKACS, 2001).

A fase imediata inicia-se após a sensibilização, quando ocorre uma reexposição ao alérgeno. Ele interage com duas moléculas de IgE adjacentes, levando à formação de um “cross-linking” de receptores, culminando na ativação/degranulação dos mastócitos (*apud* GOULD *et al.*, 2003). Uma vez ativadas essas células liberam mediadores lipídicos e vasoativos (como histamina, prostaglandinas e leucotrienos), proteases, fatores quimiotáticos (como eotaxina, MCP-1 e RANTES) e citocinas (IL-4, IL-5, IL-13, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ ), que irão contribuir para o recrutamento de outros tipos celulares e desenvolvimento da inflamação alérgica aguda (*apud* WILLS-KARP, 1999).

Durante a fase tardia ocorre então a migração de diversos tipos celulares para o sítio inflamatório, atraídos pelo microambiente de citocinas e quimiocinas já estabelecido. Um dos tipos celulares extremamente importante nessa fase da resposta alérgica é o eosinófilo. Após a migração para o sítio inflamatório e durante a reação alérgica, os eosinófilos estão sujeitos à ativação, que resulta na degranulação e produção de mediadores por estas células. Após ativação, essas células secretam mediadores inflamatórios, como leucotrieno C4 (LTC4) e fator ativador de plaquetas (PAF), induzindo broncoconstrição, e proteínas com alto nível de

toxicidade para o epitélio, como MBP (Major Basic Protein) e EPO (Eosinophil Peroxidase), gerando descamação da camada epitelial das vias aéreas (*apud* CORRIGAN & KAY, 1992).

Os eosinófilos também são capazes de apresentar antígenos e secretar citocinas do tipo Th2, podendo funcionar como amplificadores ou perpetuadores do processo inflamatório em seus sítios de infiltração (SHI *et al.*, 2000).

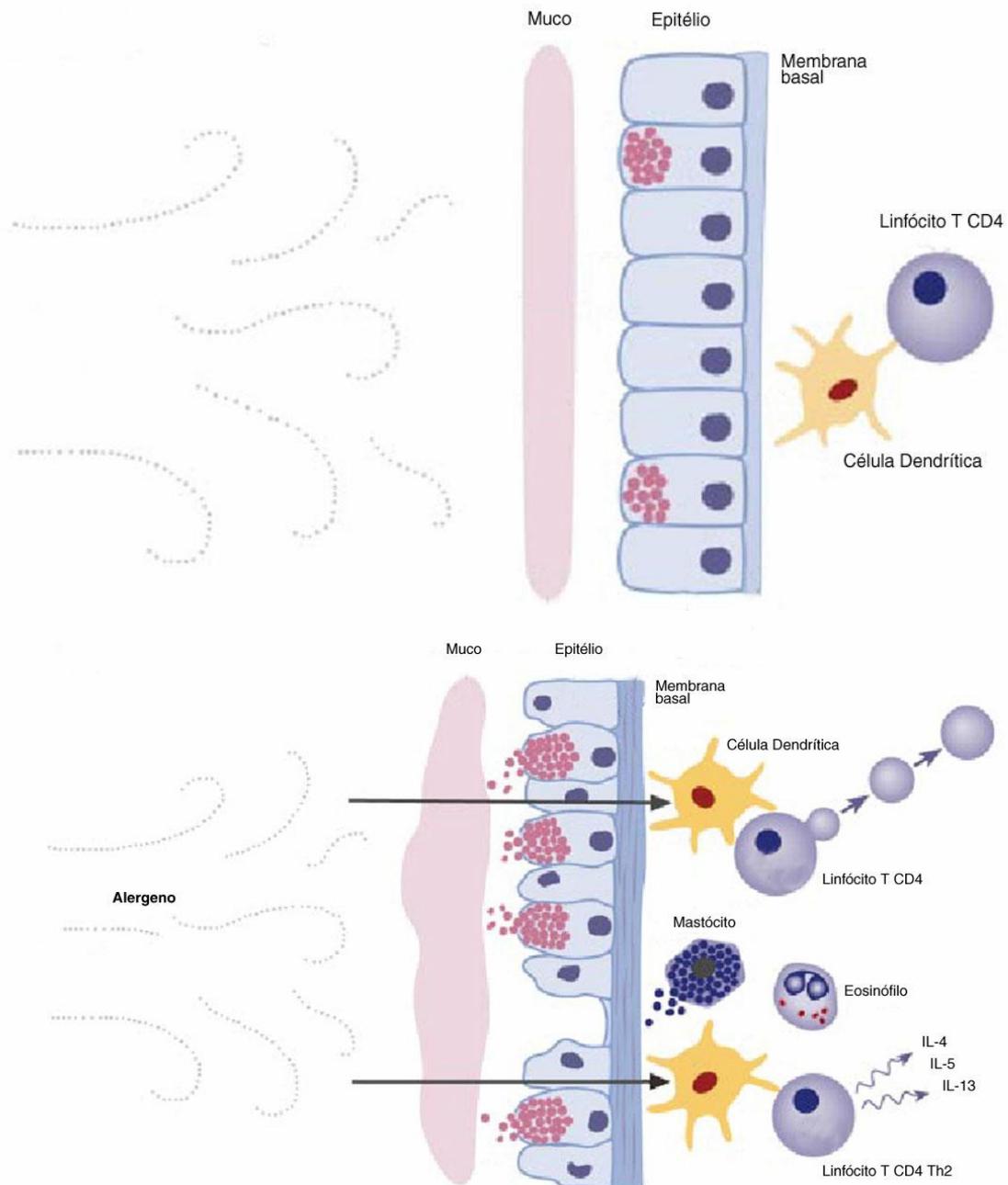
De fato, animais deficientes para eosinófilos são completamente protegidos contra hiper-reatividade das vias aéreas e demonstram proteção parcial contra metaplasia das células caliciformes. Além disso, os eosinófilos secretam citocinas envolvidas em seu próprio processo de ativação, incluindo IL-3, IL-4, IL-5 e GM-CSF, podendo participar de uma alça de retroalimentação positiva (KITA *et al.*, 1991).

### 2.3 Fisiopatologia da asma

Na asma, a parede das vias aéreas é infiltrada por células mononucleares, em sua maioria linfócitos CD4+, e eosinófilos. Mastócitos, macrófagos, plasmócitos e neutrófilos estão variavelmente aumentados nas vias aéreas de indivíduos asmáticos comparados com seus respectivos controles. No lúmen das vias aéreas, o muco está junto a macrófagos ativado, linfócitos, eosinófilos e células epiteliais danificadas. Em alguns casos, especialmente os mais severos, neutrófilos também estão presentes (*apud* COHN *et al.*, 2004).

Mudanças estruturais da parede das vias aéreas, conjuntamente chamadas de remodelamento das vias aéreas, podem ser resultantes tanto da interação de mediadores inflamatórios com as células epiteliais quanto da injúria tecidual (Figura 3). Fatores locais, incluindo as células estruturais das vias aéreas e matriz, respondem à inflamação de maneira coordenada, a fim de reparar o dano causado pela inflamação local, num esforço para manter as vias aéreas intactas (*apud* COHN *et al.*, 2004). O espessamento das vias aéreas varia de 10 a 300 % do normal, o que leva a uma redução do diâmetro luminal das vias aéreas (ELIAS *et al.*, 1999). Além das células inflamatórias, a maioria dos elementos das vias aéreas contribui para o aumento desse espessamento. As células epiteliais, no intuito de reparar a injúria ao epitélio, começam a proliferar e com a exposição aos mediadores inflamatórios do microambiente, passam de um fenótipo absorptivo, para um fenótipo secretório. Há então um aumento da produção e secreção de muco por essas células em conjunto com uma hipertrofia das células caliciformes, produtoras de muco. A camada subepitelial, que varia de 4 a 5 microns em indivíduos normais, vai de 7 a 23 microns em indivíduos asmáticos como resultado da deposição de colágeno (tipos I, III e IV), fibronectina e tenascina logo abaixo da

membrana basal. A massa da musculatura lisa aumenta e pode ocupar até três vezes a área normal, predominantemente por causa da hiperplasia dessas células. Também ocorre dilatação vascular e angiogênese, aumento de permeabilidade vascular e edema da parede das vias aéreas (*apud* COHN *et al*, 2004).



**Figura 3: Vias aéreas antes e após exposição ao alérgeno.** Na ausência do alérgeno as vias aéreas têm estruturação tecidual e funções normais (painel superior). Quando o alérgeno é inalado, o sistema imune do indivíduo asmático gera uma resposta inflamatória contra ele (painel inferior). Durante esse processo há estimulação da diferenciação e proliferação de linfócitos T CD4<sup>+</sup> Th2, ativação e recrutamento de células inflamatórias e liberação de mediadores inflamatórios. Todos esses fatores contribuem para o aumento da produção e camada de muco no lúmen do brônquio, espessamento da membrana basal do epitélio e dano epitelial, gerando um quadro de inflamação persistente e remodelamento das vias aéreas que resulta na hiperreatividade das vias aéreas (COHN *et al.*, 2004).

O remodelamento das vias aéreas e a inflamação resultam na hiper-reatividade e obstrução das vias aéreas, causando dispnéia. A hiper-reatividade brônquica é definida como uma broncoconstrição aumentada em resposta a um estímulo não específico (*apud* COHN *et al.*, 2004). A magnitude da hiper-reatividade está correlacionada com o grau de inflamação das vias aéreas. Outros fatores como o diâmetro reduzido das vias aéreas, aumento na contratibilidade da musculatura lisa, o grau de dano no epitélio, desregulação das funções neuronais, aumento da permeabilidade vascular, e muitos mediadores inflamatórios também foram associados à hiper-reatividade (*apud* COHN *et al.*, 2004). Quando as vias aéreas tornam-se estreitadas por essas mudanças estruturais, com muco e células inflamatórias no espaço luminal, é fácil imaginar como qualquer estímulo que aumente a contração da musculatura lisa resulta em obstrução das vias aéreas.

A inflamação e as mudanças estruturais descritas anteriormente foram observadas em biópsias de crianças anos antes dos sintomas da asma se manifestarem, sugerindo a hipótese de que a obstrução sintomática das vias aéreas ocorra apenas quando um grau crítico de remodelamento ocorre (POHUNEK *et al.*, 2005).

Ao longo do tempo, a função pulmonar dos indivíduos asmáticos cai mais rapidamente se comparada à de indivíduos normais, indicando progressão da doença (LANGE *et al.*, 1998).

## **2.4 Mediadores da resposta asmática**

### **2.4.1 Citocinas**

As citocinas são glicoproteínas solúveis multifuncionais, que atuam local ou sistemicamente na regulação de funções celulares através de sua interação com receptores específicos, presentes na membrana citoplasmática da maioria das células. Apesar da cadeia de eventos que leva ao desenvolvimento da patologia asmática ser bastante complexa, as citocinas típicas de uma resposta Th2 (IL-4, IL-5 e IL-13) se destacam como importantes participantes tanto no desenvolvimento quanto no estabelecimento da asma. Os mecanismos exatos pelos quais estas citocinas regulam a inflamação pulmonar e a conseqüente hiper-reatividade das vias aéreas ainda não estão completamente elucidados, mas sabe-se que elas atuam em diferentes tipos celulares envolvidos no desenvolvimento da resposta asmática. Além do papel fundamental da IL-4 na diferenciação de células CD4+ “naive” em células Th2, essa citocina também influencia diversos outros processos. Como dito anteriormente, a

IL-4 induz a mudança de classe de imunoglobulina para IgE em linfócitos B; é um fator de crescimento para mastócitos, juntamente com a IL-3 e induz a expressão de moléculas de adesão (VCAM-1) que levam à migração preferencial de eosinófilos aos tecidos (WILLS-KARP, 1999). Animais geneticamente deficientes para o gene da IL-4 não são capazes de gerar hiper-reatividade brônquica ou eosinofilia pulmonar quando submetidos a um modelo de asma experimental (BRUSSELLE *et al.*, 1994). Segundo os autores, esta incapacidade está relacionada à ausência de produção de anticorpos sensibilizantes, devido à falhas na geração de linfócitos Th2 (BRUSSELLE *et al.*, 1994). Além disso, Gavett et al (1997) demonstraram que a administração de anticorpos contra o receptor de IL-4 (IL-4R) em camundongos já sensibilizados inibe a inflamação alérgica pulmonar e hiper-reatividade brônquica. Estudos com camundongos transgênicos para a expressão IL-4 demonstram seu envolvimento na produção de muco, uma vez que esses animais apresentam aumento considerável das células produtoras de muco no epitélio das vias aéreas (TEMANN *et al.*, 1997). Neste mesmo estudo, os autores também demonstraram que a IL-4 também regula um gene responsável pela expressão de uma mucina (*MUC5*) nas vias aéreas desses animais (TEMANN *et al.*, 1997).

A IL-5 parece ser um elemento essencial na indução da inflamação alérgica mediada por eosinófilos. Na medula óssea a IL-5 é importante na estimulação da eosinofiloiose e indução da diferenciação terminal de precursores mielóides em eosinófilos. A IL-5 também aumenta a adesão de eosinófilos às células endoteliais vasculares, promove a migração de eosinófilos da corrente sanguínea para os tecidos, prolonga a sobrevivência dos eosinófilos nos tecidos e aumenta a atividade citotóxica dessas células. De fato, animais deficientes para o gene da IL-5 não desenvolvem eosinofilia pulmonar induzida por aeroalergenos. A IL-5 é também a citocina predominantemente encontrada em fluidos nasais de indivíduos alérgicos. Além disso, parece haver uma correlação entre o aumento da concentração de IL-5 e o aumento de eosinófilos no sangue e lavado broncoalveolar de pacientes asmáticos (WALKER *et al.*, 1991).

A IL-13 ficou primeiramente reconhecida por seus efeitos em linfócitos B e monócitos, induzindo a expressão de MHC de classe II, promovendo mudança de classe de imunoglobulina para IgE e inibindo a produção de citocinas inflamatórias (WYNN, 2003). Atualmente a IL-13 é considerada uma citocina fundamental na resposta alérgica, estando envolvida na patologia da asma e anafilaxia. Algumas das propriedades funcionais da IL-13 se sobrepõem às da IL-4. Isso ocorre porque o receptor para IL-13 (IL-13R) compartilha uma de suas subunidades com o receptor para IL-4 (IL-4R), a IL-4R $\alpha$ , fazendo com que as vias de sinalização desses receptores também sejam similares. Entretanto, estudos feitos com

camundongos transgênicos que expressam IL-13 especificamente no pulmão puderam elucidar as funções específicas da IL-13 na patologia asmática. Esses camundongos desenvolvem espontaneamente diversas características da asma incluindo eosinofilia pulmonar, hiperplasia das células epiteliais das vias aéreas, metaplasia das células caliciformes, fibrose subepitelial, obstrução das vias aéreas e hiper-reatividade (ZHU *et al.*, 1999). O bloqueio da IL-13 também inibiu muitas dessas características em camundongos normais submetidos a um modelo de asma experimental, demonstrando um papel crítico e não-redundante para a hiperreatividade mediada por IL-13 (GRUNIG *et al.*, 1998).

#### 2.4.2 Quimiocinas

As quimiocinas são um grupo de citocinas quimiotáticas estruturalmente relacionadas, envolvidas principalmente na ativação e recrutamento de diversos tipos celulares. Elas são classificadas em 4 grupos distintos, denominados CXC, CC, C e CX3C, dependendo do espaçamento entre as cisteínas conservadas (onde X representa um aminoácido qualquer). Os grupos CXC e CC, ao contrário dos grupos C e CX3C, possuem vários membros e têm sido estudados mais detalhadamente. As quimiocinas da família CXC atuam principalmente em neutrófilos e linfócitos, enquanto as da família CC agem em uma diversidade de tipos celulares, incluindo macrófagos, eosinófilos, basófilos e células dendríticas (ZIMMERMANN *et al.*, 2003).

Diversos estudos demonstraram que uma variedade de quimiocinas é fortemente induzida em modelos de inflamação alérgica e em doenças alérgicas em humanos. Na família das CC quimiocinas, destacam-se as eotaxinas I e II, RANTES, MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ , MCP-1, MCP-2, MCP-3, MCP-4 e MCP-5. Essas quimiocinas são importantes não só na regulação do recrutamento de leucócitos, mas também por outras atividades, como ativação celular, indução da liberação de mediadores inflamatórios, participação no desenvolvimento de respostas Th2 e regulação da síntese de IgE. Camundongos geneticamente deficientes para eotaxina apresentam uma redução considerável do recrutamento de eosinófilos quando submetidos a um modelo de inflamação alérgica. Além disso, a eotaxina também tem um papel na indução da degranulação de eosinófilos. De forma similar o uso de um antagonista do receptor de RANTES inibiu completamente a eosinofilia pulmonar em camundongos submetidos a um modelo experimental de asma (GONZALO *et al.*, 1998).

Estudos clínicos também demonstram um papel importante das quimiocinas na patofisiologia da asma. Pacientes asmáticos apresentam concentrações aumentadas de

eotaxina em fluidos de lavagem broncoalveolar e maior expressão do mRNA e proteína dessa quimiocina no epitélio e submucosa de suas vias aéreas, quando comparados com seus respectivos controles (LAMKHIOUED *et al.*, 1997). Além disso, foi demonstrada uma associação direta entre níveis aumentados de eotaxina, diagnóstico de asma e diminuição da função pulmonar. Da mesma forma, as concentrações de MCP-1, MIP-1 $\alpha$  e RANTES também estão aumentadas em fluidos de lavagem broncoalveolar de indivíduos asmáticos (ALAM *et al.*, 1996).

#### 2.4.3 Acetilcolina

Os nervos parassimpáticos são responsáveis pelo principal mecanismo neural de broncoconstrição das vias aéreas de humanos e animais. As fibras nervosas colinérgicas partem do cérebro através do nervo vago, terminando em fibras nervosas pré e pós-ganglionares situadas nas vias aéreas. Essas fibras nervosas recebem o impulso nervoso e o conduzem até a musculatura lisa das vias aéreas e glândulas da submucosa. A estimulação do nervo vago gera a liberação de acetilcolina (ACh) que irá ativar receptores específicos no músculo liso, resultando em broncoconstrição (BARNES, 1993).

A ACh é o principal neurotransmissor do sistema nervoso periférico. As ações fisiológicas mais importantes da ACh são iniciadas pela sua ligação à duas classes distintas de receptores de membrana: os receptores nicotínicos (nAChRs) e muscarínicos (mAChRs). Esses receptores foram nomeados de acordo com sua afinidade por duas substâncias, a nicotina e a muscarina, um alcalóide derivado do cogumelo venenoso *Amanita muscaria*. Enquanto os nAChRs funcionam como canais de Na<sup>+</sup> e K<sup>+</sup> controlados por ligante, os mAChRs são membros de uma superfamília de receptores acoplados à proteína G. As ações muscarínicas da ACh são mediadas por cinco subtipos de mAChRs molecularmente distintos (M1-M5) (CAULFIELD & BIRDSALL, 1998).

Baseado em sua habilidade de ativar diferentes classes de proteínas G heterotriméricas, os cinco subtipos de mAChRs podem ser subdivididos em duas classes distintas de acordo com suas atividades funcionais: os mobilizadores intracelulares de cálcio (receptores M1, M3 e M5), que são acoplados seletivamente às proteínas G da família Gq, e os inibidores da adenilato ciclase (M2 e M4), que demonstram seletividade por proteínas G da família Gi (FELDER, 1995).

Diferentes abordagens experimentais demonstram que os mAChRs estão presentes em praticamente todos os órgãos, tecidos e tipos celulares. Os mAChRs periféricos são

responsáveis pelas ações clássicas da ACh em órgãos ou tecidos inervados por fibras nervosas parassimpáticas. As principais ações mediadas por esses mAChRs periféricos incluem a redução do ritmo cardíaco e estimulação de secreção glandular e contração da musculatura lisa (WESS, 2004). Os mAChRs centrais estão envolvidos na regulação de um número extraordinário de funções cognitivas, comportamentais, sensitivas, motoras e autônomas. Sinalização reduzida ou aumentada dos diferentes subtipos de mAChRs implicam na patofisiologia de diversas doenças do sistema nervoso central, incluindo a doença de Alzheimer e Parkinson, depressão, esquizofrenia e epilepsia (WESS, 2004).

#### 2.4.4 Serotonina

A serotonina (ou 5-hidroxitriptamina; 5-HT) foi inicialmente descrita como um importante fator vasotônico. Ela é uma amina formada pela descarboxilação do aminoácido triptofano, proveniente da dieta que se encontra armazenada nos grânulos secretórios de mastócitos de roedores, mas não de humanos. A principal fonte de serotonina em humanos são as plaquetas, apesar de também ser encontrada em células neuroendócrinas do trato respiratório e nervos periféricos (BARNES, 2001).

Seus efeitos são mediados pela interação com uma família de receptores dividida em 7 subtipos (5-HT1-7). Os receptores 5-HT1, 5-HT2, 5-HT4, 5-HT5, 5-HT6 e 5-HT7 são acoplados à proteína G, enquanto os receptores 5-HT3 são canais iônicos ativados por ligantes (RAYMOND *et al.*, 2001). Quatro desses subtipos 5-HT1, 5-HT2, 5-HT3 e 5-HT4 são importantes no controle funcional das vias aéreas humanas. Entretanto, aparentemente, existem diferenças entre espécies quanto ao subtipo de receptor e sua capacidade de induzir broncoconstrição direta ou indiretamente. Em ratos a serotonina induz broncoconstrição diretamente via receptores 5-HT2A localizados na musculatura lisa das vias aéreas, mas em cobaias a broncoconstrição pode ser causada pela ativação dos receptores 5-HT2A, 5-HT1-like e 5-HT3. Em humanos a serotonina tem tanto uma função constritora quanto relaxante da musculatura lisa das vias aéreas mediada pelos receptores 5-HT2A e 5-HT1A, respectivamente (RAYMOND *et al.*, 2001).

Além do papel direto da serotonina na musculatura lisa induzindo broncoconstrição, também já foi comprovada uma influência indireta da serotonina nesse processo. Dupont *et al.* (1999) demonstraram que a serotonina atua como facilitadora da contração colinérgica, induzindo a liberação de ACh pelas fibras nervosas pós-ganglionares humanas, via receptores 5-HT3 e 5-HT4. Em camundongos a influência da serotonina na

broncoconstrição mediada por ACh também já foi demonstrada. Estudos com traquéias isoladas de camundongos utilizando antagonistas e agonistas seletivos dos diferentes receptores de serotonina demonstraram um papel importante de receptores 5-HT1-like nesse processo (VAN OOSTERHOUT *et al.*, 1991).

O papel da serotonina na patologia da asma ainda não está completamente elucidado. Lechin e colaboradores (1996) demonstraram que os níveis plasmáticos de serotonina estão aumentados em indivíduos asmáticos e que esses níveis estavam relacionados à severidade da doença. De fato, antagonistas do receptor 5-HT2 foram capazes de inibir parcialmente a hiper-reatividade brônquica e eosinofilia induzidas em camundongos submetidos a um modelo experimental de asma (DE BIE *et al.*, 1998).

Além disso, a tianeptina, um antidepressivo que estimula a recaptação de serotonina pelas plaquetas, diminui os níveis de serotonina no plasma em pacientes asmáticos e foi associado à redução dos sintomas da asma (LECHIN *et al.*, 1998).

## **2.5 Asma ocupacional**

A asma ocupacional é definida como uma limitação variável ao fluxo aéreo e/ou hiper-responsividade brônquica não específica, causada por inflamação aguda ou crônica, relacionada à inalação de alérgenos de origem biológica, poeiras, gases, vapores ou fumaças, no ambiente de trabalho (BERNSTEIN *et al.*, 1993; CHANG-YEUNG; MALE, 1995).

### **2.5.1 História e epidemiologia**

O primeiro relato de asma ocupacional foi feita em 1700, em Pádua, na Itália, por Bernardino Ramazzini. Em seu trabalho “De Morbis Artificum”, a doença dos artesãos, descreve os sintomas de tosse e dispnéia, que acometem os padeiros, moleiros e trabalhadores em armazéns de cereais. Ramazzini supunha que a causa da obstrução brônquica era devida à formação de uma cola ou pasta, pela deposição de farinha nas vias aéreas. Discutiu a possibilidade de prevenção e confessava que desconhecia qualquer tratamento eficaz para impedir os malefícios e as perigosas conseqüências do pó de farinha na saúde humana. Atualmente, a asma ocupacional tornou-se a doença pulmonar ocupacional mais prevalente nos países desenvolvidos. Programas de vigilância, em vários países, têm revelado que a asma ocorre entre 26% e 52% das doenças respiratórias ocupacionais (LAGIER, 1990; CONTRERAS, 1994).

Nos Estados Unidos, os casos novos de asma ocupacional têm sido estimados em 15% (MEREDITH et al, 1991).

A alergia ocupacional representa, hoje, um problema de extensão mundial, com tendência a se agravar em virtude da industrialização e do surgimento de novas substâncias. Até o presente, têm sido descritos mais de duzentos e cinquenta agentes que causam asma ocupacional. Os isocianatos são largamente usados na indústria e são responsáveis pela forma mais comum da doença. São usados em fundição de metais, composição de substâncias plásticas e em tintas e vernizes. Cerca de 10% das pessoas expostas aos isocianatos desenvolvem asma (CHANG-YEUNG; MALE, 1995).

### 2.5.2 Classificação e etiologia

Existem duas categorias de asma que ocorrem no local de trabalho; asma ocupacional e asma agravada no local de trabalho. A asma ocupacional é caracterizada pelo quadro obstrutivo e hiperreatividade das vias aéreas, devido a condições próprias do ambiente de trabalho e não por estímulos de fora do local de trabalho. A asma agravada é preexistente e é agravada por fatores irritantes do ambiente de trabalho (CHANG-YEUNG; MALE, 1995).

Dois tipos de asma ocupacional podem ser diferenciados por conta de um período de latência, que pode haver ou não. A asma ocupacional com um período de latência é a mais comum e desenvolve-se após um período de exposição que varia de semanas até vários anos. Aqui estão incluídas as asma ocupacionais com caráter imunológico, embora nem todos os agentes envolvidos tenham tido os seus mecanismos imunológicos identificados. A asma ocupacional sem período de latência ocorre após a exposição a altas concentrações de gases, fumo ou substâncias químicas, em alguma ou várias ocasiões (CHANG-YEUNG; MALE, 1995).

Os agentes causadores da asma ocupacional formam uma lista longa e com tendência a aumentar. As substâncias envolvidas na asma com latência encontram-se entre largo espectro de substâncias naturais e sintéticas, encontradas em diversos processos industriais e em variados materiais de uso corrente, em várias atividades profissionais (CHANG-YEUNG; MALE, 1994).

Estes agentes podem ser subdivididos entre aqueles que são IgE dependentes e aqueles IgE independentes, diferindo na apresentação clínica, no tipo de reação produzida durante os testes de provocação e, também, nas características das pessoas envolvidas. Gases

irritantes como cloro ou amônia são os agentes mais comumente responsáveis pela indução de asma sem latência (CHANG-YEUNG; MALE, 1995).

As principais categorias de agentes relacionadas englobam: antígenos animais, insetos, fungos, plantas, gomas vegetais, enzimas biológicas, anidridos ácidos, aldeídos, isocianatos, aminas alifáticas, aminas aromáticas, metais, drogas farmacêuticas e outras substâncias químicas (CHANG-YEUNG; MALE, 1994).

Estas substâncias podem ser divididas em duas categorias de acordo com o mecanismo de ação: imunológicas (asma alérgica ocupacional) e não-imunológicas. As imunológicas podem ser dependentes ou não da mediação pela IgE. As não-imunológicas compõem a Síndrome da Disfunção Reativa das Vias Aéreas (RADS), ou asma induzida por irritantes. A asma de causa imunológica (asma com latência) apresenta um período assintomático entre a exposição e o início da sintomatologia respiratória, variando de semanas a 30 anos (MALO et al, 1992).

Cerca de 40% dos pacientes desenvolvem os sintomas nos 2 primeiros anos de exposição, enquanto que em 20% os sintomas ocorrem após 10 anos (MALO et al, 1992). O paciente passa a relatar tosse, opressão torácica e sibilos após chegar ao local de trabalho, especialmente após o fim de semana. É a chamada "asma da segunda-feira". Durante o período de latência, os alérgenos são processados pelas células dendríticas e macrófagos, que apresentam os antígenos aos linfócitos T auxiliares, os quais estimulam os linfócitos B a produzirem IgE específica. Quando ocorre a reação antígeno-IgE específica nos mastócitos, mediadores químicos são ativados, desencadeando a cascata de eventos inflamatórios. Ocorrendo sensibilização ao agente causal, inicia-se também a resposta inflamatória mediada via linfócitos  $T_H^2$ . Anticorpos IgE específicos são detectados no soro ou através de testes cutâneos na maioria dos casos de asma com latência, desencadeada por proteínas biológicas de alto peso molecular (5.000 dáltons ou mais), como partículas de produtos de madeira, grãos, têxteis ou látex. Substâncias com baixo peso molecular (menos de 5.000 dáltons) podem causar sensibilização sem, entretanto, produzir IgE específica, (isocianatos, cedro ou resinas de acrílico), pois outros mecanismos podem estar envolvidos como anticorpos IgG, e a hipersensibilidade celular mediada. Pacientes com história de atopia e tabagismo são mais suscetíveis a desenvolver resposta a antígenos de alto peso molecular (CHANG-YEUNG; MALE, 1995).

Evidências epidemiológicas (THURLBECK, 1974; ADESINA et al, 1991) indicam uma relação direta entre os níveis de PM<sub>10</sub> (material particulado com partículas de até 10 nm

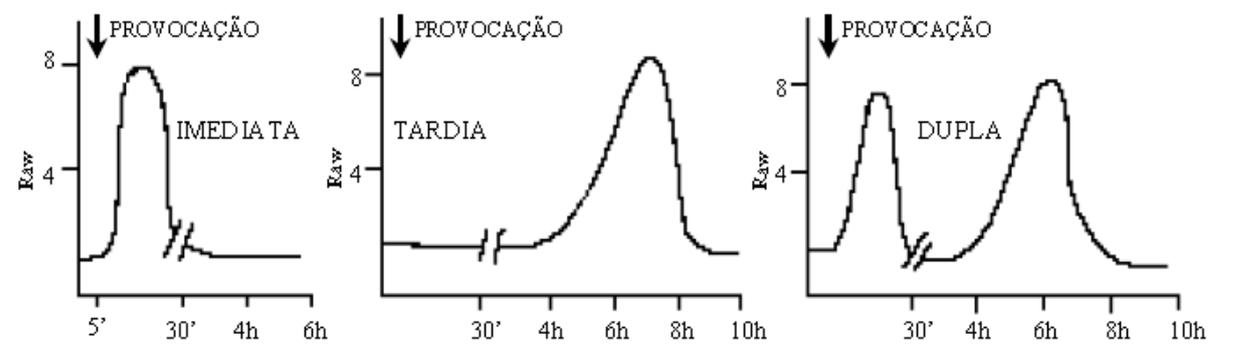
de diâmetro) e aumento da morbidade das doenças respiratórias incluindo aumento de sintomas, redução na função pulmonar e aumento de internações de pacientes com asma (THURLBECK, 1974). Também existe uma associação entre níveis de PM10 e mortes, não somente por causas respiratórias, mas por causas vasculares, como infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral (WRIGHT et al, 1992).

Os efeitos agudos secundários à exposição ao material particulado são encontrados principalmente em subgrupos susceptíveis e não em populações saudáveis, exceto quando a concentração deste material esteja muito alta (DONALDSON et al, 2001).

A inflamação é considerada o efeito adverso mais importante, ocasionando exacerbação de doenças de vias respiratórias e de doenças cardiovasculares (MACNEE et al, 2000).

### 2.5.3 Fisiopatologia

A asma ocupacional com latência apresenta hiperreatividade brônquica, induzida pela metacolina ou histamina. Esta reatividade decresce com o tempo de afastamento da exposição e tende a retornar, gradativamente, após exposição ao agente sensibilizante. Quando estudada por meio dos testes de provocação, pode apresentar-se de maneira variada. As reações podem ser imediatas isoladas, tardias isoladas, bifásicas (imediate e tardia em seqüência) ou contínuas (Figura 4). A reação imediata isolada ocorre em poucos minutos após a provocação, atingindo o máximo em torno de trinta minutos e tende a desaparecer em sessenta a noventa minutos. Comporta-se, assim, da mesma forma que a asma alérgica clássica, frente a teste de provocação com agente sensibilizante (MACNEE et al, 2000).



**Figura 4** - Principais tipos de respostas brônquicas à provocação com alérgeno. Raw: resistência das vias aéreas em cm H<sub>2</sub>O/seg-1 (QUIRCE et al, 2001)

Esta semelhança com a asma clássica e o imediatismo da resposta sugerem mecanismo de hipersensibilidade do tipo imediato, envolvendo, portanto, a participação de IgE e mastócitos sensibilizados. Uma reação tardia isolada ocorre de quatro a seis horas após a provocação com o agente específico e atinge o máximo em oito a doze horas, evanescendo após vinte e quatro a trinta e seis horas. Ao que tudo indica, é mediada também por IgE, e possivelmente por IgG, talvez a IgG4. A reação bifásica é constituída por uma reação imediata que desaparece espontaneamente, seguida de reação tardia, duas a seis horas mais tarde. A reação contínua não apresenta remissão entre as respostas imediatas e tardias. Há ainda a reação repetitiva que persiste por dias, após a provocação (CHANG-YEUNG; MALE, 1995).

Estes padrões diferentes de respostas à provocação não são bem compreendidos, porém podem estar relacionados a variados mecanismos de resposta inflamatória na asma brônquica, frente a diferentes características dos agentes provocadores, bem como, ainda, dependentes dos tipos de protocolos de provocação que são usados (CHANG-YEUNG; MALE, 1995).

A maioria dos compostos de peso molecular elevado, isto é, acima de 5.000 daltons, são indutores da produção de IgE específica, enquanto que algumas substâncias de baixo peso molecular, como os anidridos e os sais de platina, podem atuar como haptenos, ligando-se a proteínas plasmáticas ou teciduais induzindo à produção de IgE específica (QUIRCE et al, 2001).

Entretanto, para a maioria dos compostos de baixo peso molecular, tais como os isocianatos, a produção de IgE específica tem sido demonstrada em apenas uns poucos casos e, ainda assim, a presença de IgE específica tem sido considerada como um marcador da exposição ao antígeno, e não necessariamente como responsável pela reação (CHANG-YEUNG; MALE, 1995).

O papel dos linfócitos, na asma ocupacional, bem como na asma clássica, está sob intensa investigação. Alguns estudos sugerem um papel direto, importante no processo inflamatório da mucosa brônquica, mais do que a eventual modulação da resposta IgE. As alterações anatomopatológicas encontradas na asma ocupacional são semelhantes àsquelas das outras formas de asma. A acumulação de células inflamatórias e, entre elas, principalmente os eosinófilos, juntamente com o edema, hipertrofia da musculatura lisa e fibrose subepitelial são responsáveis pelo espessamento das paredes brônquicas, que, com a secreção de muco, leva à obstrução (KAY et al, 1991; REDLICH et al, 1996). Estas alterações são encontradas em pulmões de pacientes que morreram por “asma” induzida por isocianato e em biópsias de

mucosa brônquica de pacientes portadores de asma ocupacional (FABRI et al, 1988; SAETTA et al, 1992).

A asma ocupacional sem latência é induzida por agentes irritativos e é mediada por mecanismo desconhecido, embora as alterações patológicas nela encontradas sejam iguais às daquelas dos pacientes com asma ocupacional com latência (BROOKS et al, 1985). Entretanto, estudos mais recentes sugerem algumas diferenças, com achados de fibrose mais marcantes na parede brônquica e menor número de linfócitos T, sugerindo ausência de mecanismo imunológico na asma sem latência (GAUTRIN et al, 1994).

#### 2.5.4 Diagnóstico

A asma ocupacional deve ter seu diagnóstico baseado em critérios objetivos e não ser calcado somente em dados de história clínica. A monitorização do PFE e  $PC_{20}$  são instrumentos muito úteis, porém em muitos casos não são suficientemente sensíveis ou específicos. O método de excelência para a confirmação do diagnóstico é o teste de provocação específico em laboratório ou no próprio local de trabalho, que deve ser efetuado sob supervisão de um médico habilitado para execução destes exames (Figura 5).

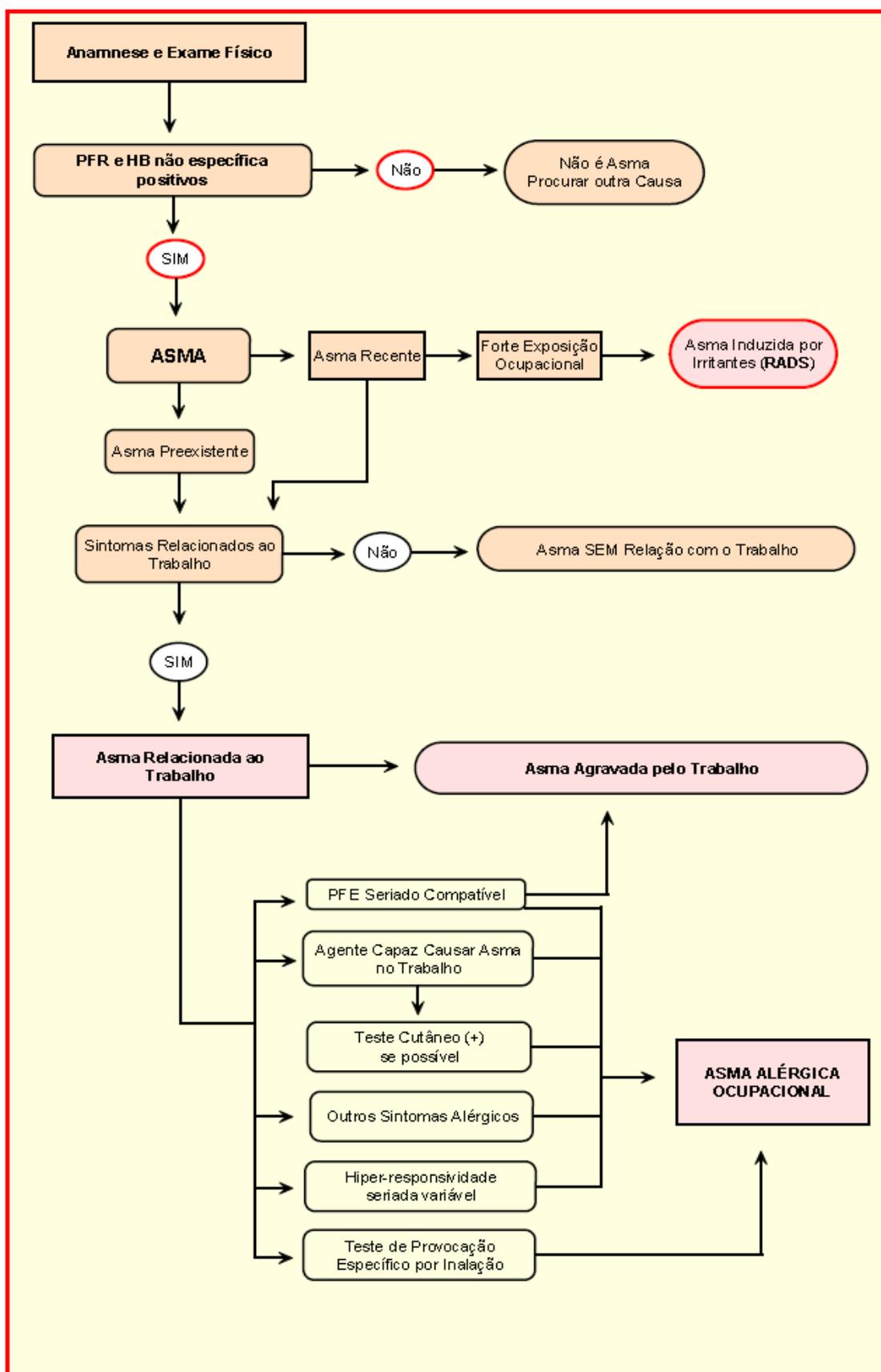
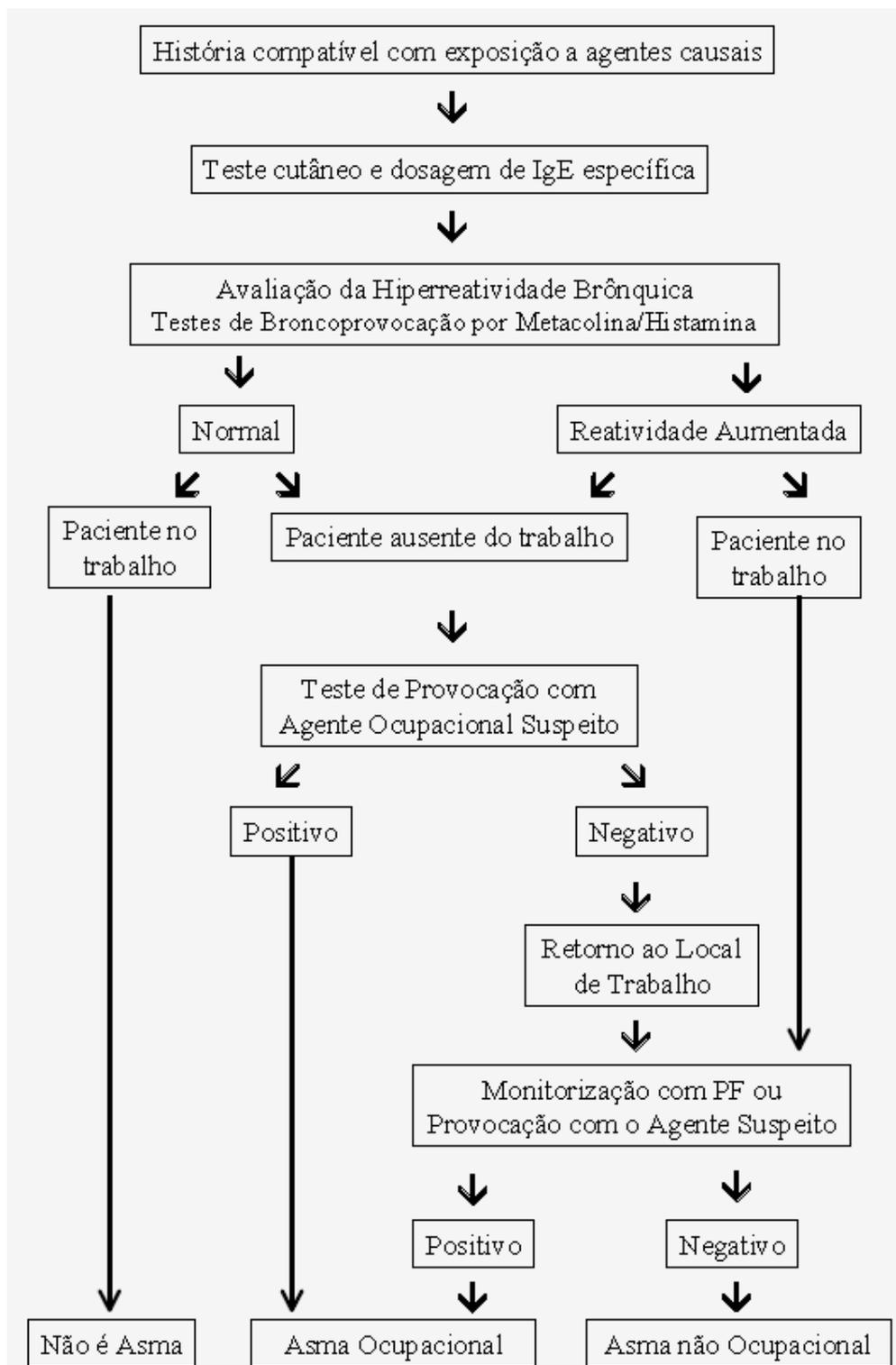


Figura 5 – Metodologia para a confirmação do diagnóstico (QUIRCE et al, 2001)

A falta de agente sensibilizante específico afasta o diagnóstico de asma ocupacional, quando se tratar de asma preexistente ou DPOC ou asma que se desenvolve no local de trabalho, sem relação com uma exposição sensibilizante específica. No caso de bissinose ou pneumoconiose, a história, exame físico, radiologia e testes de função pulmonar são diferentes daqueles próprios da asma. A dificuldade maior no diagnóstico diferencial situa-se nas manifestações de causa psicossomática e nos casos de simulação. Nestes casos, a história deve ser deixada de lado e o diagnóstico deve se basear no exame físico e em testes objetivos de função pulmonar e testes imunológicos (QUIRCE et al, 2001).

Uma vez afastadas outras doenças respiratórias, a atenção deve ser focalizada na tentativa de demonstrar a associação entre a asma e a ocupação. Em primeiro lugar, deve-se obter uma história detalhada sobre as exposições, passadas e presentes às substâncias ambientais relacionadas ao trabalho; se possível, um relato cronológico dos sintomas e se há melhora de sintomatologia, quando o paciente está ausente do local de trabalho, por tempo prolongado. Nos casos mais evidentes, pode-se obter uma história em que as queixas de dispnéia e sibilância apresentam-se no final da jornada de trabalho, para, no dia seguinte pela manhã, apresentar-se relativamente assintomático, mostrando, também, nítida melhora nos fins de semana. Nas ausências mais prolongadas do trabalho, como nas férias ou licença para tratamento, a recuperação é total. Entretanto, a maioria dos casos não se apresenta tipicamente desta maneira e, assim, recursos objetivos são necessários para diagnóstico. Têm sido descritos vários algoritmos para a investigação clínica, que são muito semelhantes entre si (GRAMER, 1993) (Figura 6).



**Figura 6** - Algoritmo para investigação da asma ocupacional (GRAMER, 1993)

Para aqueles casos IgE dependentes, o teste cutâneo e a dosagem de IgE específica podem ser realizados, se o alérgeno apropriado for disponível. A medida da hiperreatividade brônquica com metocolina/histamina é um passo importante para afastar a asma ocupacional, bem como qualquer outro tipo de asma. Pacientes, submetidos ao ambiente ocupacional, que

não apresentem hiperreatividade, podem ser excluídos sumariamente do diagnóstico de asma ocupacional. Entretanto, a positividade a este teste, indica necessidade de exposição ao suposto antígeno ocupacional, para confirmação do diagnóstico (GRAMER, 1993).

Uma abordagem possível é a exposição do paciente ao ambiente ocupacional, monitorizado por medidas de pico do fluxo expiratório. Entretanto, este método depende da cooperação do paciente e do registro correto das observações. Para maior efetividade e credibilidade deste método, seria necessário que as medidas efetuadas no ambiente ocupacional fossem acompanhadas por um técnico. Entretanto, quando possível, a melhor condição para diagnóstico é o teste de provocação, para reproduzir a sintomatologia do paciente, em ambiente laboratorial controlado. Os pacientes devem ser expostos lentamente a doses sucessivamente crescentes do agente suspeito, para evitar reações graves (STERK et al, 1993). O teste de provocação, específico, pode produzir falsos resultados negativos, se for usado o agente suspeito errado ou se o paciente estiver afastado por longo tempo do local de trabalho. A história de associação temporal entre os sintomas asmáticos e a exposição ocupacional não se constitui em condição segura para o estabelecimento do diagnóstico de asma ocupacional, porque a asma é uma doença freqüente, e a exposição concomitante a agentes potencialmente causadores de asma ocupacional pode se dar casualmente (GRAMER, 1993).

Para investigações epidemiológicas, de trabalhadores sob risco de asma ocupacional, existe um questionário que inclui informações sobre sintomas relacionados com o trabalho (CHANG-YEUNG; MALE, 1995).

#### 2.5.5 Tratamento

O melhor tratamento para asma ocupacional consiste no afastamento do paciente do agente provocador. O trabalhador pode ser mudado de lugar, dentro da mesma empresa, ou ser transferido para outro tipo de ocupação. O uso de máscaras ou outro método para reduzir a exposição não é efetivo para os pacientes com asma ocupacional com período de latência, pois, estes indivíduos tendem a reagir frente a diminutas quantidades do agente. Quando a asma for do tipo irritativo, é possível alguma acomodação, pela melhoria das condições ambientais. Aqui, o papel do médico é importante na conscientização do paciente e do empregador, e na sugestão de vias para solução do problema (CHANG-YEUNG; MALE, 1995).

Em qualquer circunstância em que o paciente volte ao mesmo ambiente de trabalho, deve ser acompanhado por observação médica, e, em caso de reaparecimento dos sintomas, deve ser removido da exposição, imediatamente (CHANG-YEUNG; MALE, 1995).

O tratamento medicamentoso na asma ocupacional é o mesmo que para outras formas de asma, mas deve ser apenas complementar ao afastamento do agente. Embora o afastamento do agente causador resulte em melhora, alguns pacientes continuam necessitando medicação por muito tempo, isto é, meses ou anos (STERK et al, 1993).

### 3 METODOLOGIA

Para a realização deste estudo, optou-se pela pesquisa bibliográfica em livros, dissertações de mestrados e artigos científicos obtidos em revistas e periódicos tais como, Lilacs, Bireme, Medline, Scielo, dentre outros.

Segundo Gil (1991, p.48), a pesquisa bibliográfica é aquela “[...] desenvolvida a partir de material já elaborado, constituído principalmente de livros e artigos científicos”. Mas a pesquisa bibliográfica também inclui outras modalidades de publicação, tais como artigos de revistas e jornais direcionados ao público em geral.

A pesquisa bibliográfica pode conduzir a novas visões sobre um determinado problema.

Segundo Parra Filho e Santos (2002, p.37), “[...] qualquer que seja o campo a ser pesquisado, sempre será necessária uma pesquisa bibliográfica, para se ter um conhecimento prévio do estágio em que se encontra o assunto”.

Segundo Santos (1999, p.48) as vantagens de uma pesquisa bibliográfica é que esta é “mais simples e confortável, já que dispensa todo o trabalho de montagem/escolha/testagem/relato de dados. Os dados já estão prontos, organizados, publicados”.

Pesquisou-se as bibliografia e as fontes. As fontes referem-se a textos originais relacionados a um determinado assunto. A bibliografia diz respeito aos esclarecimentos referentes às fontes; é toda a literatura originária de determinada fonte ou de determinado assunto.

A leitura exploratória e interpretativa favoreceu a construção dos argumentos por progressão ou por oposição.

A principal vantagem da pesquisa bibliográfica encontra-se no fato de viabilizar ao pesquisador a cobertura de uma ampla gama de fenômenos, bem maior do que a que seria possível pesquisar diretamente. Esse método de pesquisa é particularmente vantajoso quando o problema da pesquisa, como é o caso do estudo em questão, exige dados dispersos pelo espaço

#### 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O paciente deve ser avaliado, quanto à presença de invalidez temporária ou permanente, quando a sua asma estiver sob bom controle. A avaliação quanto à possibilidade de invalidez permanente deve ser levada a efeito, após dois anos, quando o estado da sintomatologia tenha atingido um platô. Um guia para avaliação do grau de comprometimento ou invalidez, provocado pela asma, foi publicado pela American Thoracic Society, onde, além das medidas da função pulmonar, é recomendado que a avaliação inclua o grau de reatividade brônquica, induzida farmacologicamente, ou o grau de reversão da obstrução, induzida pelos betaadrenérgicos, bem como a quantidade mínima de medicação necessária para controle da asma e seu efeito na qualidade de vida do indivíduo.

Uma proporção significativa de trabalhadores com asma ocupacional não alcançam a cura completa, após o afastamento do ambiente de trabalho. Os fatores que afetam o prognóstico não são bem conhecidos, entretanto, o prognóstico favorável parece estar associado ao tempo curto de duração dos sintomas (menor que 1 ano), testes de função pulmonar normais e grau baixo de hiperreatividade brônquica.

Assim, sugere-se que o diagnóstico precoce e a remoção da exposição são fatores importantes para se conseguir a recuperação completa do paciente. Deve ser enfatizado que a deterioração é a regra para aqueles indivíduos que permanecem expostos após o diagnóstico.

O objetivo principal na asma ocupacional é a prevenção. Higiene ambiental, tal como melhor ventilação, ou processos de isolamento podem contribuir para melhoria ambiental. O uso de equipamentos de proteção individual é importante e tem seu emprego em alguns casos. A educação do trabalhador acerca da exposição no ambiente de trabalho, seus efeitos na saúde e como minimizá-los tem importância também.

## REFERÊNCIAS

- ABBAS AK, MURPHY KM, SHER A. Functional diversity of helper T lymphocytes. *Nature* 383:787-793, 1996.
- ADESINA AM, VALLYATHAN V, MCQUILLEN EN, WEAVER SO, CRAIGHEAD JE. Bronchiolar inflammation and fibrosis associated with smoking. A morphologic cross-sectional population analysis. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143(1):144-9.
- ALAM R, YORK J, BOYARS M, STAFFORD S, GRANT JA, LEE J, FORSYTHE P, SIM T, IDA N. Increased MCP-1, RANTES, and MIP-1alpha in bronchoalveolar lavage fluid of allergic asthmatic patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 153:1398-1404, 1996.
- BARNES PJ. Muscarinic receptor subtypes in airways. *Life Sci*. 52:521-527, 1993.
- BARNES PJ. Histamin and serotonin. *Pulm Pharmacol Ther*. 14:329-339, 2001.
- BEASLEY R. [For the The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee]. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet*. 351: 1225-1232, 1998.
- BENNICH HH, ISHIZAKA K, JOHANSSON SGO, ROWE DS, STANWORTH DR, TERRY WD. Immunoglobulin E, a new class of human immunoglobulin. *Bull World Hlth Org*. 38:151-152, 1968.
- BERNSTEIN IL, CHAN-YEUNG M, MALO JL, BERNSTEIN DI. Asthma in the Workplace. New York, Marcel Dekker Inc.,1993.
- BROOKS SM. Bronchial asthma of occupational origin. *Scand J Work Environ Health* 1977; 3:53.
- BROOKS SM; WEISS MA & BERNSTEIN JL. Reactive airways dysfunction syndrome (RADS): persistent asthma syndrome after high level irritant exposures. *Chest* 88: 376-384, 1985.
- BRUSSELLE GG, KIPS JC, TAVERNIER JH, VAN DER HEYDEN JG, CUVELIER CA, PAUWELS RA, BLUETHMANN H. Attenuation of allergic airway inflammation in IL-4 deficient mice. *Clin Exp Allergy*. 24:73-80, 1994.
- CASTRO HJ, MALKARAIS J, BELLANTI JA. Current epidemiology of asthma: emerging patterns of asthma. *Allergy Asthma Proc*. 26:79-82, 2005.
- CAULFIELD MP, BIRDSALL NJM. International Union of Pharmacology. XVII. Classification of muscarinic acetylcholine receptors. *Pharmacol Rev*. 50:279-290, 1998.
- CHANG-YEUNG M, ASHLEY MJ, COREY P et al. A respiratory survey of cedar mill workers: I. Prevalence of symptoms and pulmonary function abnormalities. *J Occup Med* 1978; 20:323.

CHAN-YEUNG M, MALO JL. Aetiological agents in occupational asthma. *Eur Respir J* 1994; 7:346.

CHAN-YEUNG M, BROOKS SM, ALBERTS WM, et al. Assessment of asthma in the workplace. *Chest* 1995; 108:1084.

COHN L, ELIAS JA, CHUPP GL. Asthma: mechanisms of disease persistence and progression. *Annu Rev Immunol.* 22: 789-815, 2004.

CONTRERAS GR; ROUSSEAU R & CHAN-YEUNG M. Occupational respiratory diseases in British Columbia, Canadá in 1991. *Occup Environ Med* 51: 710-712, 1994.

COOKSON W. The immunogenetics of asthma and eczema: a new focus on the epithelium. *Nat Rev Immunol.* 4: 978-988, 2004.

CORRIGAN CJ, KAY AB. T cells and eosinophils in the pathogenesis of asthma. *Immunol Today.* 13:501-507, 1992.

DAS J, CHEN CH, YANG L, COHN L, RAY P, RAY A. A critical role for NF-kappa B in GATA3 expression and Th2 differentiation in allergic airway inflammation. *Nat Immunol.* 2:45-50, 2001.

DE BIE JJ, HENRICKS PAJ, CRUIKSHANK WW, HOFMAN G, JONKER EH, NIJKAMP FP, VAN OOSTERHOUT AJM. Modulation of airway hyperresponsiveness and eosinophilia by selective histamine and 5-HT receptor antagonists in a mouse model of allergic asthma. *Br J Pharmacol.* 124:857-864, 1998.

DONALDSON K, STONE V, CLOUTER A, RENWICK L, MACNEE W. Ultrafine Particles. *Occup Environ Med* 2001;58;211-6.

DUPONT LJ, PYPE JL, DEMEDTS MG, DE LEYN P, DENEFFE G, VERLEDEN GM. The effects of 5-HT on cholinergic contraction in human airways *in vitro*. *Eur Respir J.* 14:642-649, 1999.

ELIAS JÁ, ZHU Z, CHUPP G, HOMER RJ. Airway remodeling in asthma. *J Clin Investig.* 104:1001-1006, 1999.

FABRI LM et al. Fatal asthma in a subject sensitised to toluene diisocyanate. *Am Rev Respir Dis* 137: 1494-1498, 1988.

FELDER C. Muscarinic acetylcholine receptors: signal transduction through multiple receptors. *FASEB J.* 9:619-625, 1995.

FINOTTO S, NEURATH MF, GLICKMAN JN, QIN S, LEHR HA, GREEN FHY, ACKERMAN K, HALEY K, GALLE PR, SZABO SJ, DRAZEN JM, DE SANCTIS GT, GLIMCHER LH. Development of spontaneous airway changes consistent with human asthma in mice lacking T-bet. *Science.* 295:336-338, 2002.

- GAVETT SH, O'HEARN DJ, KARP CL, PATEL EA, SCHOFIELD BH, FINKELMAN FD, WILLS-KARP M. Interleukin-4 receptor blockade prevents airway responses induced by antigen challenge in mice. *Am J Physiol*. 272:L253-261, 1997.
- GAUTRIN D et al. Is reactive airways dysfunction syndrome a variant of occupational asthma? *J Allergy Clin Immunol* 93: 12-22, 1994.
- GIL AC. *Como elaborar projetos de pesquisa*. Atlas: São Paulo, 1991.
- GONZALO JA, LLOYD CM, WEN D, ALBAR JP, WELLS TN, PROUDFOOT A, MARTINEZ-A C, DORF M, BJERKE T, COYLE AJ, GUTIERREZ-RAMOS JC. The coordinated action of CC chemokines in the lung orchestrates allergic inflammation and airway hyperresponsiveness. *J Exp Med*. 188:157-167, 1998.
- GOULD HJ, SUTTON BJ, BEAVIL AJ, BEAVIL RL, MCCLOSKEY N, COKER HA, FEAR D, SMURTHWAITE L. The biology of IgE and the basis of allergic disease. *Annu Rev Immunol*. 21:579-628, 2003.
- GRAMMER CG. Occupational asthma. *Immunol Allergy Clin North Am* 13: 769-783, 1993.
- GRÜNIG G, WARNOCK M, WAKIL AE, VENKAYYA R, BROMBACHER F, RENNICK DM, SHEPPARD D, MOHRS M, DONALDSON DD, LOCKSLEY RM, CORRY DB. Requirement for IL-13 independently of IL-4 in experimental asthma. *Science*. 282:2261-2263, 1998.
- HENDRICK DJ, BUTCHER BT, CONNOLLY MJ. Occupational asthma due to allergens of organic origin, *Clin Immunol Allergy*, 1984; 4: 37-54.
- HOFFJAN S, OBBER C. Present status of the genetic studies of asthma. *Curr Opin Immunol*. 14:709-717, 2002.
- ISHIZAKA K, ISHIZAKA T, TERRY WD. Antigenic structure of gamma-E-globulin and reaginic antibody. *J Immunol*. 99:849-858, 1967.
- JOHANSSON SGO. Milestones in understanding allergy and its diagnosis. *Clin Exp All Rev*. 2:2-7, 2002.
- KAY AB; CORRIGAN CJ & FEW AJ. The role of cellular immunology in asthma. *Eur Respir J* 105s-112s, 1991. Suppl 13.
- KIANI A, VIOLA JPB, LICHTMAN AH, RAO A. Down-regulation of IL-4 gene transcription and control of Th2 cell differentiation by a mechanism involving NFAT1. *Immunity*. 7:849-860, 1997.
- KITA H, OHNISHI T, OKUBO Y, WEILER D, ABRAMS JS, GLEICH GJ. Granulocyte-macrophage colony stimulating factor and interleukin 3 release from human peripheral blood eosinophils and neutrophils. *J Exp Med*. 174:745-748, 1991.
- KOGEVINAS M, ANTO JM, SUNYER J et al. Occupational asthma in Europe and other industrialized areas: a population-based study. *Lancet* 1999; 353:1750.

LAGIER F; CARTIER A & MALO JL. Statistiques medicolegales sur l'asthme professionnel au Quebec de 1986 a 1988. *Rev Mal Respir* 7: 337-341, 1990.

LAMKHIOUED B, RENZI PM, ABI-YOUNES S, GARCIA-ZEPADA EA, ALLAKHVERDI Z, GHAFAR O, ROTHENBERG MD, LUSTER AD, HAMID Q. Increased expression of eotaxin in bronchoalveolar lavage and airways of asthmatics contributes to the chemotaxis of eosinophils to the site of inflammation. *J Immunol*. 159:4593-4601, 1997.

LANGE P, PARNER J, VESTBO J, SCHNOHR P, JENSEN G. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Engl J Med*. 339:1194-1200, 1998.

LECHIN F, VAN DER DIJS B, OROZCO B, LECHIN M, LECHIN AE. Increased levels of free serotonin in plasma of symptomatic asthmatic patients. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 77:245-253, 1996.

LECHIN F, VAN DER DIJS B, OROZCO B, JARA H, RADA I, LECHIN ME, LECHIN AE. The serotonin uptake-enhancing drug tianeptine suppresses asthmatic symptoms in children: a double-blind, crossover, placebo-controlled study. *J Clin Pharmacol*. 38:918-925, 1998.

LUKACS NW. Role of chemokines in the pathogenesis of asthma. *Nat Rev Immunol*. 1:108-116, 2001.

MACNEE W, DONALDSON K. Exacerbations of COPD: Environmental Mechanisms. *Chest* 2000; 117 (5 Suppl 2): 390S-7S.

MALO JL, GHEZZO H, D'AQUINO C, L'ARCHEVEQUE J, CARTIER A, CHAB-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. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90:937.

MEREDITH S. Reported incidence of occupational asthma in United Kingdom. *J Epidemiol Community Health* 1993; 47:459.

MEREDITH SK; TAYLOR VM & MCDONALD JC. Occupational respiratory disease in United Kingdom 1989; a report to the British Thoracic Society and Society of Occupational Medicine by the SWORD project group. *Br J Ind Med* 48: 292-298, 1991.

MITCHELL CA, GANDEVIA B. Respiratory symptoms and skin reactivity in workers exposed to proteolytic enzymes in the detergent industry. *Am Rev Respir Dis* 1971; 104:1.

NIOSH Criteria for a Recommended Standard. Occupational to diisocyanates. US Dept of Health, Education and Welfare, September 1978. PHS CDC publication No. 78-215.

PARRA FILHO D, SANTOS JA. *Metodologia científica*. 5 ed. São Paulo: Futura, 2002.

POHUNEK P, WARNER JO, TRZIKOVA J, KURDMANN J, ROCHE WR. Markers of eosinophilic inflammation and tissue re-modelling in children before clinically diagnosed bronchial asthma. *Pediatr Allergy Immunol.* 16:43-51, 2005.

PETERS GA. Bronchial asthma due to soybean allergy: report of a case with audiovisual documentation. *Ann Allergy.* 1965;23:270-2.

PINTO RJC. *Fungos em péletes de laranja e alergia respiratória em trabalhadores da indústria citrícola* (dissertação). São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2002

PRAUSNITZ C, KÜSTNER H. 1921. Studien über die Überempfindlichkeit. *Zentralbl Bacteriol I.* Abt Orig 86:160-169. Originally published, in English, in PRAUSNITZ C. In: GELL PGH, COOMBS RRA, editors. *Clinical aspects of immunology.* Oxford: Blackwell; 1962. p. 128.

PRESCOTT SL, MACAUBAS C, SMALLACOMBE T, HOLT BJ, SLY PD, LOH R, HOLT PG. Reciprocal age-related patterns of allergen-specific Tcell immunity in normal vs. atopic infants. *Clin Exp Allergy.* 28:39-44, 1998.

QUIRCE S, FERNANDEZ-NIETO M, DE MIGUEL J, SASTRE J. *Chronic cough due to latex-induced eosinophilic bronchitis.* *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:143.

RANGANATH S, OUYANG W, BHATTARCHARYA D, SHA WC, GRUPE A, PELTZ G, MURPHY KM. 1998. GATA-3-dependent enhancer activity in IL-4 gene regulation. *J Immunol.* 161:3822-3826, 1998.

RAYMOND JR, MUKHIN YV, GELASCO A, TURNER J, COLLINSWORTH G, GETTYS TW, GREWAL JS, GARNOVSKAYA MN. Multiplicity of mechanisms of serotonin receptor signal transduction. *Pharmacol Ther.* 92:179-212, 2001.

REDLICH CA et al. Immunologic responses to isocyanates in sensitized asthmatic subjects. *CHEST* 109: 6s-8s, 1996. Suppl.

RENAULD JC. New insights into the role of cytokines in asthma. *J Clin Pathol.* 54:577-589, 2001.

SAETTA M et al. Airway mucosal inflammation in occupational asthma induced by toluene diisocyanate. *Am Rev Respir Dis* 145: 160-168, 1992.

SANTOS AR. *Metodologia científica: a construção do conhecimento.* 2 ed. Rio de Janeiro: DP&A Editora, 1999.

SEDER RA, PAUL WE. Acquisition of lymphokine-producing phenotype by CD4+ T cells. *Annu Rev Immunol.* 12:635-673, 1994.

SHI HZ, HUMBLE A, GERARD C, JIN Z, WELLER PF. Lymph node trafficking and antigen presentation by endobronchial eosinophils. *J Clin Invest.* 105:945-953, 2000.

- STERK PJ et al. Airway responsiveness: standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults: Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. *Eur Respir J* 16: 53-83, 1993. Suppl.
- STRACHAN DP. Hay fever, hygiene and household size. *Br Med J*. 299:1259-1260, 1989.
- SZABO SJ; KIM ST; COSTA GL; ZHANG X; FATHMAN CG; GLIMCHER LH. A novel transcription factor, T-bet, directs Th1 lineage commitment. *Cell*. 100:655-669, 2000.
- TEMANN UA, PRASAD B, GALLUP MW, BASBAUM C, HO SB, FLAVELL RA, RANKIN JA. A novel role for murine IL-4 in vivo: induction of MUC5AC gene expression and mucin hypersecretion. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 16:471-478, 1997.
- THURLBECK WM, RYDER RC, STERNBY N. A comparative study of the severity of emphysema in necropsy populations in three different countries. *Am Rev Resp Dis* 1974; 109(2):239-48.
- VAN OOSTERHOUT AJM, HOFMAN G, WOUTERSEN-VAN NIJNANTEN FMA, NIJKAMP FP. 5-HT<sub>1</sub>-like receptors mediate potentiation of cholinergic nerve-mediated contraction of isolated mouse trachea. *Eur J Pharmacol*. 209:237-244, 1991.
- VON PIRQUET C. 1906. Allergie. *Munchen Med Wchnschr*. 53:1457. Originally published, in English, in VON PIRQUET, C. In: GELL, P.G.H., COOMBS, R.R.A., editors. *Essentials of clinical immunology*. Oxford: Blackwell; 1963. p. 805.
- WALKER C, KAEGI MK, BRAUN P, BLASER K. Activated T cells and eosinophilia in bronchoalveolar lavages from subjects with asthma correlated with disease severity. *J Allergy Clin Immunol*. 88:935-942, 1991.
- WESS J. Muscarinic Acetylcholine receptor knockout mice: Novel phenotypes and clinical implications. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 44:423-450, 2004.
- WILLS-KARP M. Immunologic basis of antigen-induced airway hyperresponsiveness. *Annu Rev Immunol*. 17:255-281, 1999.
- WILLS-KARP M, SANTELIZ J, KARP CL. The germless theory of allergic disease: revisiting the hygiene hypothesis. *Nat Rev Immunol*. 1:69-75, 2001.
- WILLS-KARP M, EWART SL. Time to draw breath: asthma susceptibility genes are identified. *Nat Rev Gen*. 5:376-387, 2004.
- WRIGHT JL, CAGLE P, CHURG A, COLBY TV, MYERS J. State of the art. diseases of the small airways. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:240-62.
- WYNN TA. IL-13 effector functions. *Annu Rev Immunol*. 21:425-456, 2003.
- ZHANG DH, YANG L, COHN L, PARKYN L, HOMER R, RAY P, RAY A. Inhibition of allergic inflammation in a murine model of asthma by expression of a dominant-negative mutant of GATA-3. *Immunity*. 11:473-482, 1999.

ZHENG W, FLAVELL RA. The transcription factor GATA-3 is necessary and sufficient for Th2 cytokine gene expression in CD4 T cells. *Cell*. 89:587-596, 1997.

ZHU Z, HOMER RJ, WANG Z, CHEN Q, GEBA GP, WANG J, ZHANG Y, ELIAS JA. Pulmonary expression of interleukin-13 causes inflammation, mucus hypersecretion, subepithelial fibrosis, physiologic abnormalities, and eotaxin production. *J Clin Invest*. 103:779-788, 1999.

ZIMMERMANN N, HERSHEY GK, FOSTER PS, ROTHENBERG ME. Chemokines in asthma: cooperative interaction between chemokines and IL-13. *J Allergy Clin Immunol*. 111:227-242, 2003.