

Asma e rinite ocupacionais – visão imunoalérgica

Occupational asthma and rhinitis – immunoallergic view

Clóvis E S Galvão

Resumo

Objetivo: Revisar as características clínicas e diagnósticas da asma e da rinite ocupacionais, citando dados epidemiológicos e particularidades na terapêutica, com ênfase nos aspectos imunológicos que devem ser considerados na visão do alergista.

Fonte de Dados: Revisamos periódicos específicos na área de alergia e imunologia nos últimos 10 anos (1999-2009), considerando principalmente as publicações em inglês, indexadas no Medline e capítulos de livros.

Síntese de Dados: São apresentados os aspectos epidemiológicos, clínicos e diagnósticos das doenças respiratórias ocupacionais alérgicas (asma e rinite), e ainda as características dos agentes ocupacionais mais comumente envolvidos, descrevendo resumidamente os mecanismos imunológicos e não imunológicos responsáveis pelo quadro clínico.

Conclusões: A maioria dos quadros de asma/rinite ocupacionais envolvem mecanismos imunológicos com ou sem a participação de anticorpos IgE, sendo que os quadros IgE mediados correspondem a menos que 5% do total, o que limita o uso de testes alérgicos no diagnóstico. O padrão ouro para a confirmação diagnóstica seria, portanto a provocação específica que reproduz a exposição no ambiente de trabalho, independentemente do mecanismo envolvido. A abordagem multiprofissional é muitas vezes necessária para restabelecer a qualidade de vida do trabalhador afetado.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2010; 33(1):02-07 asma, rinite, doenças ocupacionais, aspectos imunológicos.

Abstract

Objective: To review the clinical and diagnostic features of occupational asthma and rhinitis, showing epidemiological data and a summarized therapy, with emphasis on immunological aspects that should be considered in view of the allergist.

Sources of data: The author reviewed specific journals in the field of allergy and immunology in the last 10 years (1999-2009), considering the publications in english, indexed in Medline and also book chapters.

Summary of data: The author reported epidemiological, clinical and diagnostic data of work-related allergic respiratory diseases (asthma and rhinitis), and also the characteristics of the most commonly involved occupational agents, describing briefly the immunological and not immunological mechanisms responsible for the cases.

Conclusions: Most of the cases of occupational asthma/rhinitis involve immunological mechanisms with or without the participation of IgE antibodies, and the IgE-mediated cases correspond to less than 5% of the total, which limits the use of allergy tests in the diagnosis. The gold standard for diagnostic confirmation is therefore the specific challenge tests that intend to reproduce the exposure in the workplace, regardless of the mechanism involved. A multidisciplinary approach is often necessary to restore the quality of life of the affected workers.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2010; 33(1):02-07 asthma, rhinitis, occupational diseases, immunological aspects.

Médico Assistente e Professor Colaborador do Serviço/Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - HC/FMUSP

Artigo submetido em 09.03.2010, aceito em 18.04.2010.

Introdução

Com os novos hábitos de vida, o indivíduo adulto tem passado muito mais tempo no seu ambiente de trabalho, onde fica exposto a uma variedade de substâncias potencialmente irritativas e imunogênicas que podem causar doenças. Esta maior exposição tem sido considerada um dos fatores associados ao aumento da prevalência das doenças ocupacionais. Na verdade, o risco do trabalhador desenvolver doenças devido à exposição a diferentes substâncias presentes no ambiente de trabalho é conhecido desde a antiguidade. A incidência das doenças respiratórias ocupacionais é subestimada tanto pela dificuldade de confirmação diagnóstica como pela relutância do trabalhador que muitas vezes não procura um serviço médico para confirmar o diagnóstico com receio de perder o emprego. Mesmo assim, o crescente aumento observado na incidência das doenças ocupacionais, vem chamando cada vez mais a atenção da área de saúde para o ambiente de trabalho.

Nas duas últimas décadas foi observado um considerável avanço na área das doenças ocupacionais através da identificação de novos agentes, métodos diagnósticos e de novos conhecimentos sobre sua fisiopatologia e história natural.

Quando o mecanismo patogênico envolvido nestes quadros ocupacionais é imunológico, por exemplo, uma reação de hipersensibilidade, pode-se dizer que se trata de uma alergia ocupacional. Clinicamente os trabalhadores expostos podem desenvolver alergias ocupacionais respiratórias, como asma e rinite ocupacionais, bem como quadros cutâneos representados principalmente pelas dermatites de contato ocupacionais. A seguir, citaremos as principais características de doenças respiratórias alérgicas desenvolvidas no ambiente de trabalho, descrevendo os principais aspectos da asma e rinite ocupacionais, como seu diagnóstico e tratamento, comentando ainda os fatores e/ou situações de risco, bem como os agentes causadores, enfatizando a visão imunoalérgica para estas doenças ocupacionais.

Asma Ocupacional

Definição e epidemiologia

Por definição, a asma ocupacional (AO) é caracterizada pela limitação variável ao fluxo de ar e/ou hiperreatividade

das vias aéreas devido a causas e condições presentes, especificamente, no ambiente de trabalho e não a estímulos encontrados fora deste¹. A AO foi descrita inicialmente por Ramazzini no início do século XVIII, e após um período prolongado com raras publicações a respeito, observou-se um interesse crescente e renovado sobre esta condição com os estudos de Jack Pepys, que entre 1960 e 1980 descreveu numerosos casos de asma ocupacional². É considerada a pneumopatia ocupacional mais prevalente, correspondendo a 26% a 52% das doenças respiratórias ocupacionais nos países industrializados, mas esta frequência pode variar dependendo do tipo de ocupação e do país estudado. Nos EUA, por exemplo, a AO é responsável por 5% a 15% dos quadros de asma em adultos do sexo masculino³.

Atualmente, o termo asma relacionada ao trabalho é considerado o mais adequado, pois abrange as duas situações que podem ser encontradas: 1) *asma ocupacional* - que se desenvolve como o resultado direto da exposição no ambiente de trabalho, nestes casos o paciente geralmente não apresenta história pessoal prévia de asma, e o início do quadro clínico se dá na idade adulta; 2) *asma agravada no ambiente de trabalho* - quando o indivíduo tem história de asma pré-existente que piora em decorrência da exposição a substâncias presentes no trabalho. Ressaltamos que a história prévia de asma não descarta o diagnóstico de asma ocupacional, pois deve ser levado em conta se o agente etiológico é o mesmo responsável pelo quadro clínico anterior.

Mecanismos fisiopatológicos e agentes ocupacionais

Dois tipos de asma ocupacional têm sido descritos: AO caracterizada por um intervalo de tempo entre o início da exposição e o aparecimento dos sintomas – período de latência – que pode variar de semanas a vários meses; e AO sem período de latência, onde os sintomas aparecem logo após a exposição ao agente causador.

A AO com período de latência é a forma clínica mais comum, geralmente causada por substâncias naturais e sin-

téticas de alto peso molecular como proteínas animais e farinhas, e algumas de baixo peso molecular como sais de platino e anidridos. Geralmente, envolvem mecanismo imunológico que pode ser: *IgE dependente* - agentes ocupacionais induzem a produção de anticorpos específicos da classe IgE, caracterizando assim a presença de uma Reação de Hipersensibilidade Tipo I (alergia clássica); ou *mecanismo imunológico não mediado por IgE* - nestes casos, a maioria dos agentes tem baixo peso molecular como os isocianatos e o ácido plicático e induzem AO por mecanismo imunológico IgE independente, pois existem evidências de influxo de células inflamatórias e liberação de mediadores nas vias aéreas sem demonstrar a participação consistente de IgE específica. Este mecanismo não está completamente esclarecido, mas são descritos fenômenos imunológicos como: desgranulação inespecífica de mastócitos, fixação de complemento e infiltrado de células T². A AO sem latência geralmente envolve mecanismo não imunológico e é classicamente desencadeada por mecanismos irritativos que incluem irritação direta na mucosa das vias aéreas, lesão tóxica desencadeada por exposição a altas concentrações de agentes ocupacionais ou ainda efeitos farmacológicos dos irritantes que podem induzir broncoespasmo. Neste grupo está incluída a Síndrome da Disfunção Reativa das Vias Aéreas que se segue a uma exposição aguda a grandes quantidades de fumaças e gases tóxicos como a amônia. Nestes casos, acredita-se que a descamação do epitélio resulte em inflamação das vias aéreas, devido à perda dos fatores relaxantes derivados do epitélio e exposição e estimulação de terminações nervosas (inflamação neurogênica)⁴.

A AO induzida por diferentes mecanismos também difere em muitos outros aspectos como na apresentação clínica, característica dos trabalhadores em risco, tipo de reação produzida na broncoprovocação, entre outros que estão resumidos no Quadro 1, onde observa-se que embora a asma por mecanismo imunológico seja a mais frequente os quadros que envolvem reações mediadas por IgE são minoria.

Quadro 1 - Categorias de asma ocupacional e suas principais características.

Características	Asma com latência		Asma sem latência
	IgE dependente	IgE Independente	
Tempo de Exposição	Longo	Curto	Em horas
Resposta à Provocação	Imediata ou Bifásica	Tardia	Desconhecida
Prevalência	Menor 5%	Maior 5%	Desconhecida
Fatores Predisponentes	Atopia, fumo	Desconhecidos	Desconhecidos
Ativação de linfócitos	++++	++++	+
Ativação de eosinófilos	++++		+++
Fibrose Subepitelial	+	+	++++
Espasmo de Membrana Basal	++++	++++	++++
Descamação epitelial	+	+	++++

Modificado de Chan-Yeung M *et al.*, 1995⁶.

Existe uma relação dose-resposta entre o grau de exposição e o desenvolvimento de AO demonstrada para vários agentes como cedro vermelho e colofônia, embora esta

correlação não esteja clara para todos os agentes ocupacionais. Não está estabelecido ainda se picos de exposição ou exposições menores por mais tempo seriam mais rele-

vantes na indução da sensibilização e desenvolvimento de AO⁵.

Alguns estudos mostram que o nível de exposição ao agente causal é um fator importante para o desenvolvimento de AO, entretanto, observa-se que apenas uma parte dos trabalhadores desenvolve sensibilização ou AO, mesmo considerando um nível de exposição semelhante. Estes achados sugerem que alguns fatores de susceptibilidade ligados ao próprio indivíduo estão também envolvidos. Nos quadros que envolvem agentes de alto peso molecular, a atopia tem sido constantemente associada, já o tabagismo tem sido associado ao desenvolvimento de AO

em trabalhadores expostos a sais de platina e compostos de anidridos que possuem peso molecular mais baixo⁵.

Até o momento mais de 400 substâncias já foram descritas como agentes ocupacionais, que incluem produtos naturais e sintéticos encontrados em diferentes processos industriais. Estes agentes causam asma através de mecanismos imunológicos com a participação ou não de IgE. A AO sem período de latência, induzida por irritantes, é causada principalmente por gases irritantes, como cloro e amônia. O Quadro 2 apresenta os principais agentes ocupacionais envolvidos no desenvolvimento de AO⁶.

Quadro 2 - Agentes ocupacionais envolvidos na Asma Ocupacional com período de latência.

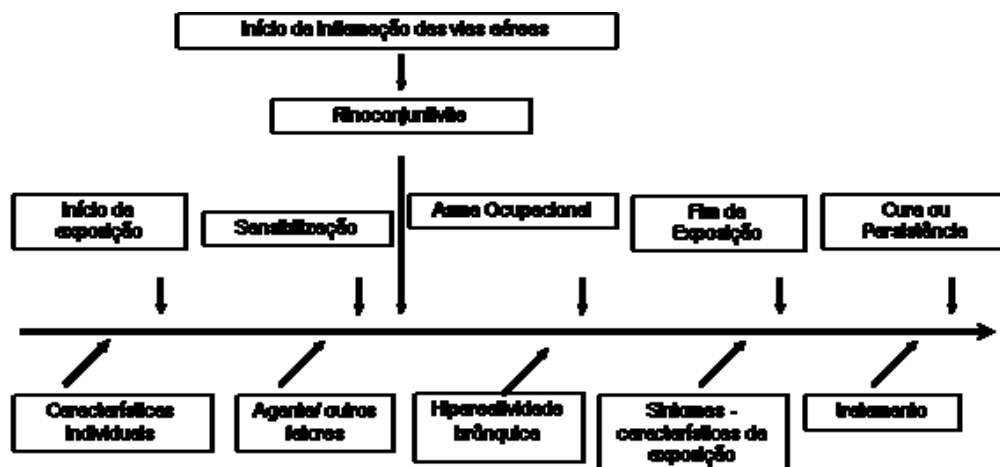
AGENTE CAUSADOR	PROFISSÕES DE RISCO
Agentes de Alto PM	
Cereais	Padeiros e moleiros
Proteínas de animais	Tratadores, técnicos de laboratório
Enzimas	Padeiros, limpeza, farmácia
Látex	Área da saúde
Agentes de Baixo PM	
Isocianatos	Tintas, plásticos, espumas, borrachas
Madeiras	Marcineiros, movelaria
Anidridos	Plásticos, resina-epoxi
Metais	Refinarias, soldadores
Corantes	Confecções
Formaldeído, glutaraldeído	Hospital
Persulfato de amônia	Cabeleireiros

Modificado de Chan-Yeung M *et al.*, 1995⁶.

Quadro clínico e Diagnóstico

A manifestação clínica dos sintomas e a prevalência de sensibilização diferem de acordo com a natureza do agente. De uma maneira geral, quando consideramos a história natural da AO que envolve mecanismos imunológicos, os sintomas rinoconjuntivais e a presença de hiperreatividade

brônquica podem preceder os sintomas das vias aéreas inferiores. O desenvolvimento dos sintomas pode ocorrer após algumas semanas até vários anos, e a duração da exposição tende a ser mais curta para os produtos químicos de baixo peso molecular². A Figura 1 resume a história natural da AO com período de latência.



Modificado de Malo JL, Chan-Yeung M, 2001²

Figura 1 - História natural da asma ocupacional com período de latência.

Na investigação diagnóstica dos quadros de AO, pelo menos duas etapas diferentes devem ser consideradas. No primeiro momento, o objetivo é confirmar o diagnóstico de asma através da história clínica e dos testes de função pulmonar. A seguir, o objetivo passa a ser o estabelecimento donexo causal, e consequentemente do diagnóstico etiológico, através da broncoprovocação específica e testes imunológicos, e da monitorização seriada do pico de fluxo expiratório.

O diagnóstico de AO deve ser considerado em todo indivíduo com asma que se inicia na idade adulta. Clássicamente, na história clínica de AO o trabalhador queixa-se de piora dos sintomas no ambiente de trabalho, melhorando nos finais de semana e feriados, entretanto, este padrão nem sempre está presente. Em alguns casos, os sintomas são mais intensos após o fim da jornada de trabalho, às vezes com despertar noturno, e os finais de semana podem não ser longos o suficiente para permitir melhora. Atividades profissionais anteriores podem estar relacionadas com o quadro, portanto, o histórico ocupacional do indivíduo deve ser considerado, não apenas o emprego atual.

Somente uma história sugestiva de AO, mesmo em trabalhador exposto a um sensibilizante conhecido, não é suficiente para fechar o diagnóstico, sendo necessários testes objetivos adicionais. Sempre que possível uma visita ao local de trabalho deve ser realizada, pois ao descrever suas atividades muitas vezes o trabalhador inconscientemente omite informações importantes para o diagnóstico⁷.

Obstrução reversível do fluxo de ar e/ou aumento da hiperreatividade brônquica na presença de espirometria normal confirmam o diagnóstico de asma, mas não de AO. Quando a broncoprovocação inespecífica com histamina ou carbacol/metacolina é realizada com o paciente trabalhando e/ou sintomático, e o resultado é negativo, a AO está afastada⁷.

Em boa parte dos casos, a broncoprovocação específica não pode ser realizada. A literatura sugere então a realização da medida seriada do pico de fluxo expiratório (PFE) que deve ser feita com o indivíduo trabalhando e afastado do trabalho, pelo mesmo período de tempo. A medida seriada do PFE depende muito da colaboração do trabalhador, que deve ser orientado a registrar 3 a 4 medidas diárias no ambiente de trabalho e fora dele. O período mínimo de monitorização deve ser de 2 semanas para permitir alguma conclusão. A sensibilidade e a especificidade desta abordagem são de 64% e 77% respectivamente, segundo alguns autores⁸.

A broncoprovocação específica é considerada o padrão ouro para o diagnóstico de AO, pois permite reproduzir sob condições controladas a exposição do trabalhador em seu ambiente de trabalho. O método pode ser realizado em laboratório ou no próprio local de trabalho. Estes testes devem ser realizados por médicos e equipe treinados, com equipamentos para atendimento de reações sistêmicas graves sempre disponíveis. Não existe um protocolo padrão, mas recomendações gerais com relação ao procedimento devem ser seguidas. Broncodilatadores devem ser suspensos antes do procedimento, que nunca é realizado em pacientes sintomáticos ou com VEF1 abaixo de 70% do predito⁷.

Os testes imunológicos, como a determinação da IgE específica *in vivo* e *in vitro*, têm valor limitado na AO pela falta de reagentes padronizados comercialmente disponíveis, e mesmo quando disponíveis, estes reagentes são úteis apenas na avaliação dos casos mediados por IgE. O diagnóstico de AO induzida por irritantes é baseado inteiramente na história clínica e na demonstração de obstrução do fluxo de ar e hiperreatividade brônquica, ou ambas. Geralmente, há história de exposição a grandes quantidades de determinado agente, seguida por sintomas respiratórios, na ausência de história prévia de asma². Duas novas técnicas,

a medida do óxido nítrico exalado e a análise do escarro induzido, têm sido propostas como métodos não invasivos para avaliar o processo inflamatório e auxiliar no diagnóstico precoce da AO, porém mais estudos são ainda necessários antes de preconizar o seu uso na prática clínica diária⁹.

A figura 2 mostra o algoritmo para a abordagem diagnóstica do paciente com suspeita de AO no ambulatório de alergia ocupacional do serviço de alergia do Hospital das Clínicas, onde dispomos de uma cabine de provocação desenhada especialmente para as provocações específicas, onde é possível controlar diferentes variáveis durante o teste.

Tratamento

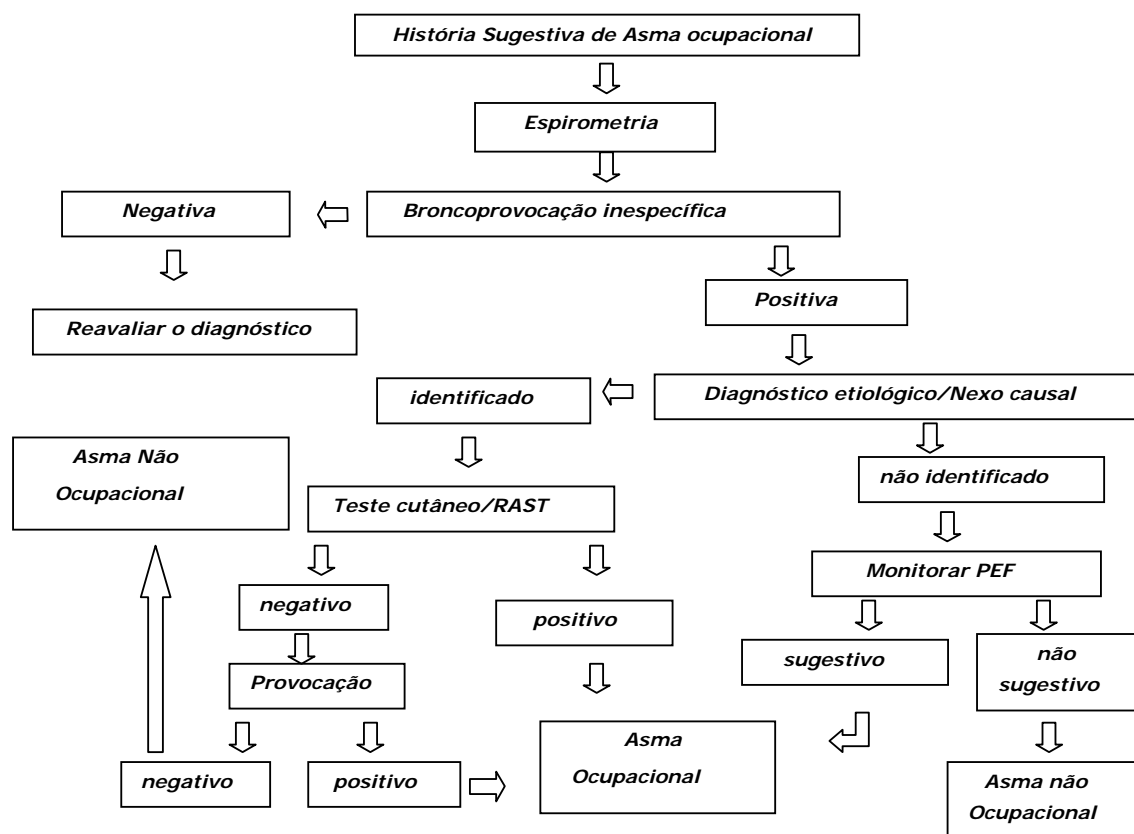
As consequências sociais da confirmação do diagnóstico de asma ocupacional são importantes tanto para o trabalhador quanto para o empregador. Os órgãos envolvidos com previdência e seguridade social exigem diagnóstico bem documentado através de testes precisos e objetivos antes de aceitarem um pedido relacionado à AO. A partir de então, programas de reabilitação adequados devem ser oferecidos ao trabalhador. Uma vez que o diagnóstico de AO é confirmado e o trabalhador é afastado da exposição, o tratamento medicamentoso deve ser iniciado considerando as particularidades de cada caso e seguindo os consensos e diretrizes para o tratamento da asma não-ocupacional, de acordo com a intensidade do quadro. A fim de obter melhora clínica e prevenir piora no prognóstico da asma, é essencial afastar o trabalhador da exposição ao agente causal. Estudos mostram que a permanência do trabalhador no local de trabalho, ou quando ele permanece exposto ao agente ocupacional envolvido, agrava o prognóstico da asma. Aproximadamente 75% dos trabalhadores com AO permanecem com hiperreatividade brônquica, mesmo após a remoção da exposição ao agente causal, embora a intensidade dos sintomas seja geralmente leve¹⁰.

Rinite ocupacional

Definição e epidemiologia

A rinite ocupacional (RO) é caracterizada pela presença de sintomas nasais associados à exposição no ambiente de trabalho aos agentes de alto ou baixo peso molecular e/ou substâncias irritantes. Assim como na asma ocupacional, pode envolver mecanismos imunológicos ou não. Esta condição geralmente coexiste com asma ocupacional e, na verdade, tem sido apontada como um estágio inicial do comprometimento das vias aéreas; se a exposição ao agente persiste a RO pode evoluir para asma, embora os relatos de RO evoluindo para asma não sejam unânimes na literatura¹¹.

A prevalência varia muito entre os diferentes estudos analisados devido aos critérios usados para o diagnóstico, a aérea geográfica e o tipo de agente ocupacional e da ocupação. Entre funcionários de laboratórios de pesquisa em uma universidade expostos à cobiás, a prevalência foi de 42% para sintomas auto-relatados de rinite relacionados ao trabalho, 15% para provável RO (sintomas de rinite + testes cutâneos positivos para animais), 6% para RO confirmada por provocação específica. Estes resultados confirmam a baixa especificidade dos questionários de sintomas para diagnóstico de RO¹². A incidência de sintomas rinoconjuntivais relacionados ao trabalho é maior nos primeiros 12 a 20 meses de atividade profissional e aumenta com a duração da exposição até um período de 24 meses. Este curto período de latência sugere a necessidade de maior vigilância nos primeiros anos de exposição. História de sintomas atópicos é comum em trabalhadores que desenvolvem RO alérgica, chamando a atenção para atopias como um fator de risco para o desenvolvimento de RO¹¹.



Adaptado de Malo & Chan-Yeung, 2001².

Figura 2 - Fluxograma para diagnóstico de asma ocupacional

Mecanismos fisiopatológicos

A inflamação das vias aéreas nasais pode ocorrer através de sensibilização específica, irritação aguda ou crônica da mucosa, ou ambos. As sensibilizações aos compostos de alto peso molecular são classicamente mediadas pela IgE, enquanto a sensibilização aos de baixo peso molecular envolve tanto resposta IgE mediada como outras por mecanismos menos esclarecidos. Agentes irritantes como partículas grandes, gases hidrossolúveis e vapores levam à lesão direta da mucosa, sem o envolvimento de resposta imunológica específica¹¹. A exposição a substâncias como a fumaça de cigarro, formol e capsaicina, resulta na liberação de neuropeptídeos como a Substância P que são neurotransmissores responsáveis pelo desencadeamento de resposta inflamatória neurogênica¹³.

Em 1995, Bardana¹⁴ sugeriu uma classificação para RO: 1) *Incômoda* (do inglês *annoyance*) – ocorre quando o indivíduo apresenta sensibilidade olfativa muito alta, apresentando sintomas quando se expõe a substâncias como perfumes e detergentes; 2) *Irritativa* – definida quando ocorre inflamação inespecífica no nariz sem envolver mecanismos imunológicos mais elaborados ou alérgicos; 3) *Corrosiva* – ocorre após exposição a altas concentrações de gases químicos solúveis e irritantes, como cloro e amônia, que ocasiona inflamação intensa com lesão da mucosa nasal e alterações permanentes nas funções fisiológicas do nariz, como o olfato; 4) *Alérgica* (ou imunológica) que pode envolver mecanismo mediado por IgE e outros.

Quadro clínico e Diagnóstico

Os sintomas da RO são os mesmos das outras rinites, e aparecem como resultado da resposta da mucosa nasal a

estímulos externos do ambiente de trabalho. Assim, o indivíduo acometido vai apresentar a congestão nasal resultante da vasodilatação e do aumento da permeabilidade vascular; o prurido e os espirros decorrentes da estimulação nervosa sensorial; e a coriza, como resultado da estimulação das glândulas e do aumento da permeabilidade vascular¹³. Mesmo nos grupos de risco para RO, a alta frequência dos sintomas de rinite pode levar a uma incidência superestimada, portanto, é essencial a confirmação do nexo causal entre o agente ocupacional suspeito e os sintomas através de medidas objetivas.

O teste cutâneo de leitura imediata pode ser usado para avaliar a presença de sensibilização, e só significa doença se as manifestações clínicas forem associadas à sensibilização demonstrada no teste. Além disso, a maioria dos agentes ocupacionais não dispõe de extratos padronizados para a realização destes testes que ajudam apenas na avaliação dos casos mediados por IgE¹¹. Assim, a nasoprovação específica, realizada sob condições controladas, seria o método mais adequado para a confirmação diagnóstica de RO. A resposta à nasoprovação pode ser medida através de escore de sintomas, análise de mediadores inflamatórios e avaliação da congestão nasal através de rinomanometria, rinometria acústica e pico de fluxo inspiratório nasal^{15,16}. Este procedimento, entretanto, carece de uma melhor padronização tanto na sua realização, como na interpretação, e não é realizado na rotina da maioria dos centros.

Tratamento

A abordagem mais eficaz para o controle da RO seria evitar a exposição ao agente ocupacional quando o mesmo é identificado. Para o controle dos sintomas devem-se seguir as recomendações convencionais de farmacoterapia

com antihistamínicos e corticóides tópicos nasais, de acordo com diretrizes e consensos vigentes para as rinites alérgicas não ocupacionais. Entre as medidas preconizadas para evitar ou diminuir a exposição, temos a substituição do agente ocupacional causal por outra substância, melhoria das condições de ventilação da área de trabalho, redução do tempo de exposição e o uso de equipamentos de proteção individual pelo trabalhador¹⁷.

Considerações finais

Os quadros respiratórios associados ao ambiente de trabalho podem ser considerados alérgicos quando envolvem mecanismos imunológicos. Muitos estudos têm sido realizados com o objetivo de entender melhor os fatores de risco relacionados ao agente ocupacional, ao ambiente de trabalho e ao próprio trabalhador, na tentativa de desenvolver métodos mais precisos para seu diagnóstico e tratamento. Quanto mais precocemente esta condição é diagnosticada, melhor é o prognóstico para o trabalhador. Cada vez mais está sendo valorizada a abordagem multiprofissional com a participação não apenas de profissionais da área de saúde, mas também de engenheiros, higienistas, assistentes sociais, psicólogos considerando o importante impacto sócio-econômico das doenças ocupacionais para os trabalhadores e para a sociedade em geral. Portanto, lidando com as doenças ocupacionais o médico alergista tem a oportunidade de praticar a medicina preventiva, pois identificando substâncias no ambiente de trabalho que podem causar doenças, várias intervenções podem ser propostas em benefício de outros trabalhadores que ainda não adoeceram.

Referências

1. Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL, Bernstein DI, ed. Asthma in the workplace. 2ª ed. New York: Marcel Dekker; 1999.
2. Malo JL, Chan-Yeung M. Occupational Asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:317-28.
3. Mihalas LS. An approach to the diagnosis of occupational asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 83:577-82.
4. Maestrelli P, Boschetto P, Fabbri LM, Mapp CE. Mechanisms of occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:531-42.
5. Becklake MR, Malo JL, Chang-Yeung M. Epidemiological approaches in occupational asthma. Reactive airways dysfunction syndrome, or irritant-induced asthma. In: Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL, Bernstein DI, ed. Asthma in the workplace, 2ª ed. New York: Marcel Dekker; 1999. p. 27-65.
6. Chan-Yeung M, Malo JL. Occupational Asthma. Review article. *N Engl J Med* 1995; 333:107-112.
7. Cartier A. Diagnosing occupational asthma. *Allergy Clin Immunol Int* 2003;15:197-202.
8. Dykewicz MS. Occupational asthma: current concepts in pathogenesis, diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:519-28.
9. Lemiere C. Non-invasive assessment of airway inflammation in occupational lung disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002;2:109-14.
10. Chang-Yeung M, Malo JL. Natural history of occupational asthma. In: Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL, Bernstein DI, ed. Asthma in the workplace, 2ª ed. New York: Marcel Dekker; 1999. p. 129-43.
11. Gautrin D, Desrosiers M, Castano R. Occupational rhinitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006; 6:77-84.
12. Ruoppi P, Koistinen T, Susitaival P, Honkanen J, Soininen H. Frequency of allergic rhinitis to laboratory animals in university employees as confirmed by chamber challenges. *Allergy* 2004; 59:295-301.
13. Slavin RG. Occupational rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 90:2-6.
14. Bardana EJ Jr. Occupational asthma and related respiratory disorders. *Dis month* 1995; 41:143-99.
15. Howarth PH, Persson CG, Meltzer EO, Jacobson MR, Durham SR, Silkoff PE. Objective monitoring of nasal airway inflammation in rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 11:S414-41.
16. Nathan RA, Eccles R, Howarth PH, Steinsvåg SK, Togias A. Objective monitoring of nasal patency and nasal physiology in rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 11: S442-59.
17. Hellgren J, Karlsson G, Toren K. The dilemma of occupational rhinitis: management options. *Am J Respir Med* 2003; 2:333-41.

Correspondencia:

Clóvis E S Galvão
Av Dr Eneas de Carvalho Aguiar, 155 – 8º andar, Bloco 3
Cerqueira Cesar
05403-000 - São Paulo – SP
Fone: OXX-11-3069.6098
Fax: OXX-11-3069.7975
e-mail: cdgalvao@usp.br