



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

JOANA RAQUEL DIONÍSIO NEVES SILVA GUIMARÃES

Asma dos Padeiros: Particularidades Fisiopatogénicas

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE IMUNOLOGIA CLÍNICA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROF. DOUTOR CELSO PEREIRA

DR.^a GRAÇA LOUREIRO

ABRIL/2018

Título: Asma dos Padeiros: Particularidades Fisiopatogénicas

Autora: Joana Raquel Dionísio Neves Silva Guimarães

Afiliação: Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal

Endereço: jrdnsg@hotmail.com

Dissertação apresentada à Universidade de Coimbra para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre de Medicina, sob orientação científica de:

Professor Doutor Celso Pereira

Doutora Graça Loureiro

Índice

Lista de Abreviaturas	5
Resumo	6
Abstract	8
Métodos	10
Introdução	11
Definições	13
Asma do padeiro	13
Asma agravada pela atividade profissional	13
Epidemiologia e Fatores de Risco	14
Fontes Alergénicas	15
Agentes Causadores	17
Mecanismos Etiopatogénicos	25
Manifestações Clínicas	29
Comorbilidades	30
Conclusão	33
Bibliografia	36

Lista de Abreviaturas

ADK – Adenosina cinase

ADRB2 - Recetor Adrenérgico Beta-2

BCT – *bronchial challenge test*

IgE – Imunoglobulina E

IL - Interleucina

INF- γ - Interferão-gama

KC - *Keratinocyte-derived chemokine*

kDa – quilodalton (unidade de peso molecular)

LEA - *late embryogenesis abundant protein*

LTP - *Lipid Transfer Protein*

MIP-2 – *Macrophage inflammatory protein-2*

NPT – *Nasal provocation test*

PNIF - *Peak Nasal Inspiratory Flow*

RADS - *Reactive Airways Dysfunction Syndrome*

RAD1 - Rye dimeric alpha-amylase inhitor 1

RAI-3 - Rye alpha-amylase inhibitor 3

SPILA - *serine protease inhibitor-like allergen*

SPT – *Skin Prick-Test*

TLR4 - Recetor *toll-like* 4

TRP – *Transient Receptor Potential*

WTAI – CM16 - Wheat Tetrameric Alpha-Amylase Inhibitor - subunit CM16

Resumo

A asma dos padeiros constitui uma das formas mais comuns de asma relacionada com a profissão, afetando 4 a 25% dos trabalhadores da indústria da panificação, classificando-se como ocupacional quando causada por alérgenos do ambiente laboral ou agravada pela profissão se existe asma prévia.

As farinhas são as principais fontes alérgicas, designadamente as de trigo, centeio, cevada, milho, a aveia e o arroz. As farinhas de leguminosas (soja e tremço) constituem novas fontes alérgicas na indústria da panificação. Outras importantes fontes alérgicas são os aditivos (α -amilase, celulase, protease, xilanase e glucoamilase); ingredientes como o ovo, o leite, o trigo sarraceno, sementes de sésamo e frutos secos, e ainda infestantes das farinhas (ácaros, fungos e insectos).

Os principais alérgenos na panificação são os alérgenos das farinhas (família dos inibidores da α -amilase/tripsina, *lipid transfer protein* (LTP), peroxidase, tioredoxina, inibidores da serina protease, proteína *thaumatin-like* e algumas prolaminas, nomeadamente gliadinas e gluteninas) e a enzima fúngica α -amilase, utilizada como “*flavour enhancer*”. Salienta-se que a família dos inibidores da α -amilase/tripsina são os principais alérgenos indutores desta doença, e são responsáveis pela reatividade cruzada entre as farinhas de diferentes cereais. O *Tri a 14* é também reconhecido como um alérgeno relevante na asma mediada por IgE.

Relativamente aos mecanismos imunológicos envolvidos salienta-se a reação mediada por IgE, constituindo o seu principal evento patogénico e determinando uma resposta de hipersensibilidade tipo I clássica, que inclui Th2 com expressão IL4, IL5 e infiltração eosinofílica. Outros mecanismos imunológicos (não mediados por IgE) podem estar envolvidos e incluem a produção de IFN- γ por células CD8, e MIP-2 estimulados por endotoxinas presentes

no ambiente laboral. Mecanismos não imunológicos resultam da exposição a elevadas concentrações de agentes irritativos conduzindo a uma inflamação inespecífica.

Os mecanismos etiopatogénicos descritos culminam em eventos fisiopatológicos a nível brônquico, caracterizados por dispneia, sibilância, tosse e opressão torácica, em ambiente ocupacional, induzido pela reexposição aos alérgenos etiológicos. O envolvimento da mucosa nasal pode preceder a asma, designando-se por rinite ocupacional caracterizada por estertores, rinorreia aquosa, prurido nasofaríngeo e obstrução nasal. Além da rinite, a conjuntivite é outra co-morbilidade frequentemente associada. Partilhando os mecanismos etiopatogénicos, são reportadas em 49-90% dos trabalhadores com asma dos padeiros. A dermatite de contacto alérgica a farinhas, apesar de ser uma co-morbilidade muito frequente, implica outro mecanismo patogénico, determinando uma hipersensibilidade tipo IV ou uma dermatite de contacto por proteínas.

Pretende-se nesta revisão elencar os eventos etiopatogénicos clássicos e discutir os aspetos recentemente identificados, críticos no avanço científico neste modelo de asma ocupacional.

Palavras-Chave: Asma dos padeiros, Alérgenos, Mecanismos imunológicos, Mecanismos não imunológicos, co-morbilidades

Abstract

Bakers' asthma is considered one of the most common types of work-related asthma, affecting 4 to 25% of those working in panification industry, being classified as occupational when it is caused by allergens present at the work environment or when it gets substantially worse by the professional practice if there was already a previous asthma diagnosis.

Different types of flours are the main allergic sources, especially those of the wheat, rye, barley, oat and rice. Legume-based flours (for example, made with soybeans or lupini beans), constitute a whole new allergen source in the baking industry. Other important allergic sources include the additives (α -amylase, cellulase, protease, xylanase and glucoamylase); ingredients like eggs, milk, buckwheat, sesame seeds and nuts and dried fruit, and the occasional flour infestants (mites, fungi and bugs).

The main allergens present in the panification business are, undoubtedly, those present in flours (family of α -amylase/trypsin inhibitors, lipid transfer protein (LTP), peroxidase, thioredoxin, serine protease inhibitors, thaumatin-like protein and some prolamins, mainly gliadins and glutenins) and the fungal enzyme α -amylase, used as a flavour enhancer. It is important to mention that the main allergens responsible for the development of this medical condition is part of the family of α -amylase/trypsin inhibitors, which are also responsible for the cross reaction between flours of different cereals. *Tri a 14* has also been recognised as an important allergen associated with asthma IgE-mediated.

Concerning the immunological mechanisms involved, we have to consider firstly the IgE mediated reaction, which constitutes the main pathogenic event and determines a classic type I hypersensitivity response, that includes Th2 expressing IL4, IL5 and eosinophilic infiltration. Other immunological mechanisms (not IgE-mediated) can be involved and they include the production of γ -IFN by CD8 cells, and MIP-2 due the stimulation by endotoxins

present at the work environment. Non-immunological mechanisms result from the exposition to elevated concentrations of irritative agents, which cause an unspecific inflammation.

The previously described etiopathogenic mechanisms culminate in physiopathological events at bronchial level, which are characterized by dyspnea, wheezing, cough and a feeling of thoracic heaviness, in the work environment, induced by the reexposition to the etiological allergens. The involvement of the nasal mucosa, that can precede the asthma, is defined as occupational rhinitis and includes symptoms such as sneezes, aqueous rhinorrhea, nasopharyngeal pruritus and nasal obstruction. Besides rhinitis, conjunctivitis is another comorbidity frequently associated. Sharing the same etiopathogenic mechanisms, they are reported in 49-90% of the workers with Baker's asthma. Although the allergic contact dermatitis caused by flours is a very frequent comorbidity, it implies another kind of pathogenic mechanism, which determines a type IV hypersensitivity reaction or a type of contact dermatitis caused by proteins.

This review pretends to list the classical etiopathogenic events and discuss some important aspects only recently identified, critical to the scientific breakthroughs in this model of occupational asthma.

Keywords: *Baker's asthma, Allergens, Immunological mechanisms, Non-immunological mechanisms, Comorbidities*

Métodos

Foi realizada uma pesquisa da literatura científica disponível, através do PubMed, utilizando as palavras-chave: asma do padeiro/*baker's asthma*, alergénios/*allergens*, mecanismos imunológicos/*immunological mechanisms*, mecanismos não imunológicos/*non-immunological mechanisms*, asma ocupacional/*ocupacional asthma*, asma exacerbada pelo trabalho/*work related exacerbated asthma*.

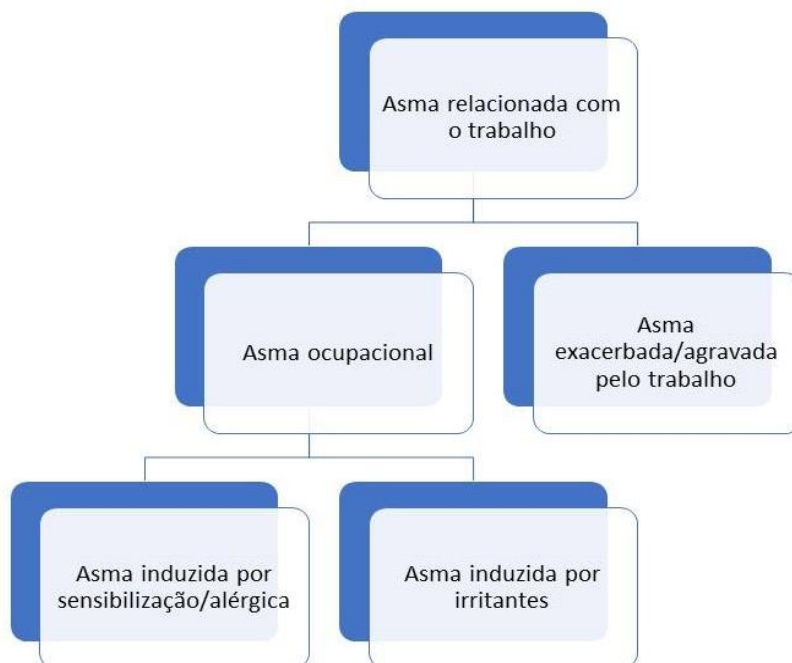
A seleção dos artigos começou por ser feita com a leitura dos títulos e, seguidamente, com a leitura dos resumos/*abstracts*. Quando se mostravam relevantes para o presente artigo, adquiria-se a versão completa dos mesmos, sempre que tal era possível. Toda a pesquisa foi feita nas bibliotecas da Universidade de Coimbra e do Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra.

A única limitação foi imposta pela língua, aceitando-se apenas artigos escritos em português, espanhol ou inglês.

Introdução

A asma do padeiro, uma doença inflamatória crónica das vias respiratórias e umas das asma ocupacionais de novo mais comuns, afeta cerca de 4 a 25% dos trabalhadores da indústria de panificação. Está classificada como ocupacional pois encontra-se diretamente relacionada com o ambiente de trabalho e surge de novo, não existindo um diagnóstico prévio de asma estabelecido (1).

A asma, na sua generalidade, pode ser classificada como sendo exacerbada pelo trabalho, quando já existem antecedentes pessoais documentados de asma e em que o aparecimento ou agravamento dos sintomas está diretamente relacionado com a profissão; ou em asma ocupacional, de novo, quando esta se manifesta após o contacto com alérgenos existentes no ambiente de trabalho, sem a ocorrência de desenvolvimento de sintomatologia noutros locais e sem existir uma história prévia de asma (Esquema 1) (2).



Esquema 1 – Classificação da Asma. Adaptado de “Japanese guidelines for occupational allergic diseases 2017” (2)

Apesar de parecer uma patologia cuja relação causa-efeito é fácil de estabelecer, tal não se observa na maioria dos casos, sendo muitas vezes extremamente difícil diagnosticar, seja pelo facto de haver métodos de diagnóstico que são limitados, quer pelo facto de os próprios doentes não associarem o seu estado de saúde à profissão e, por isso, não procurarem aconselhamento médico (3).

Porém, tem-se vindo a estudar cada vez mais os mecanismos fisiopatológicos desta patologia, de forma a melhorar não só o diagnóstico, como também a ajudar na prevenção do seu desenvolvimento. Com estes avanços, foi possível identificar fontes de alergénios, assim como muitos dos alergénios envolvidos na própria génese da asma do padeiro, como por exemplo, alergénios do trigo, centeio e α -amilase, presentes em farinhas, que são considerados uns dos principais desencadeantes (4).

O artigo atual foca-se então nos mecanismos etiopatogénicos que levam ao desenvolvimento da asma do padeiro, compilando os dados mais recentes encontrados na literatura.

Definições

Consoante os processos fisiopatológicos responsáveis pelas manifestações, a asma, na sua generalidade, pode ser subdivida em asma por sensibilização ou asma alérgica, devido a mecanismos imunológicos, desenvolvendo-se os sintomas após um determinado período de latência; ou em asma irritativa, onde mecanismos não imunológicos têm uma maior importância relativa e as manifestações ocorrem imediatamente após exposição a fatores desencadeantes (2,4,5,6).

A Asma do Padeiro é, essencialmente, uma doença ocupacional respiratória de origem inflamatória, induzida pela inalação de alérgenos presentes no pó, no ambiente de trabalho e caracterizada por uma limitação variável do fluxo aéreo e/ou hiperreatividade brônquica (1,2,3,6). Este tipo de asma é, na maioria dos estudos em questão (2), classificada como sendo de novo, podendo ser causada por mecanismos imunológicos ou não imunológicos.

Por outro lado, existe um tipo de asma que é apenas exacerbada pela atividade profissional, sendo, por definição, uma doença pré-existente, já diagnosticada que agrava com o pó inalado no trabalho (2,7). A prevalência deste tipo de asma é de 21.5%, porém, apesar de este número ser relativamente alto, nem sempre se consegue uma boa precisão diagnóstica (7,8).

Contudo, crê-se que as alterações histopatológicas observadas na asma classificada como ocupacional ou de novo são bastante similares às da asma não ocupacional, caracterizando-se ambas por uma inflamação eosinofílica brônquica (6).

Mais concretamente, nas biopsias brônquicas realizada aos doentes com asma ocupacional observa-se descamação do epitélio, espessamento da membrana basal celular, fibrose subepitelial, edema, hipertrofia do músculo liso, infiltrado eosinofílico na mucosa, assim como obstrução do lúmen brônquico devido ao muco. (6) O componente inflamatório é, neste caso, composto por eosinófilos ativados e linfócitos T.

Epidemiologia e Fatores de Risco

Como mencionado anteriormente, cerca de 4 a 25% dos trabalhadores na indústria de panificação desenvolvem asma do padeiro (1). Este subtipo é uma das asma ocupacionais mais prevalentes, (3,5) ocupando o primeiro lugar em França e o segundo no Reino Unido e Noruega (9). Adicionalmente, tem-se vindo a observar um aumento da sua incidência, nos últimos anos, nos trabalhadores de padarias pertencentes aos supermercados (9). Importa referir que fatores como o ambiente de trabalho, o tipo de ingredientes e consequentemente alergénios, assim como a própria população em estudo, variáveis de local para local, influenciam a incidência desta patologia. Há estudos cuja prevalência de trabalhadores afetados vai somente até aos 10%. (3,9,10)

No desenvolvimento desta doença, estão envolvidos fatores genéticos, como a hereditariedade e antecedentes pessoais de atopia; e fatores ambientais, com destaque para a exposição frequente a altas concentrações de alergénios (2).

Num estudo de *Quirce et al, 2013* mencionou-se a importância dos fatores genéticos na sensibilização aos alergénios presentes na farinha de trigo, nomeadamente polimorfismos em TLR4 e ADRB2 (9). No primeiro caso, algumas variações genéticas parecem ter um efeito protetor, enquanto que no segundo gene, parece haver uma contribuição contrária, favorecendo o aparecimento de sintomatologia (9).

De todos os fatores de risco mencionados, os que parecem estar mais relacionados com a sensibilização e desenvolvimento dos sintomas são a exposição aos alergénios e os antecedentes de atopia (9),

Fontes Alergénicas

As principais fontes alergénicas são as farinhas (cereal ou não cereal), entre outros ingredientes, os aditivos e possíveis infestantes (Tabela 1) (1,5,9).

Tabela 1 – Resumo das Fontes Alergénicas

Farinhas	Cereais	Trigo
		Centeio
		Cevada
		Milho
		Aveia
		Arroz
	Leguminosas	Soja
		Tremoço
Aditivos	Enzima fúngica α -amilase	
	Celulase	
	Protease	
	Xilanase	
	Glucoamilase	
Infestantes	Ácaros	<i>Alternaria</i>
	Fungos	<i>Aspergillus</i>
	Insetos	Escaravelho da farinha, <i>Tribolium confusum</i> ;
Traça da farinha, <i>Ephestia kuehniella</i> ;		
Barata, <i>Blattella spp</i> ;		
Barata do Trigo, <i>Sitophilus granarius</i>		
Outros Ingredientes	Ovo	
	Leite	
	Trigo sarçafeno	
	Sementes de sésamo	
	Frutos secos (amêndoa, noz)	

Adaptado de “Baker’s Asthma” (5)

Nas farinhas de cereais incluem-se o trigo, o centeio, a cevada, o milho, a aveia e o arroz. Entre estas, vários estudos revelaram que as mais comumente associadas à asma do padeiro são as que têm como base o trigo, o centeio e a cevada (5). Das previamente mencionadas, a farinha de trigo é a mais frequentemente utilizada na indústria, sendo, portanto,

uma das principais causas deste tipo de asma, seguida pelo centeio que tem vindo a ganhar um papel cada vez mais proeminente nos últimos anos (1,11). Para além da farinha, as próprias sementes dos cereais libertam pó e os trabalhadores estão expostos as endotoxinas que são libertadas conjuntamente (9).

No que diz respeito a farinhas de origem leguminosa que podem igualmente desencadear esta patologia, os principais exemplos são a soja e o tremçoço (5,9).

Relativamente aos aditivos utilizados para acelerar e melhorar o processo de cozedura, destacam-se a enzima fúngica α -amilase, celulase, protease, xilanase e glucoamilase (5,9). Contudo, na indústria da panificação, outro tipo de ingredientes para além das farinhas são utilizados, como por exemplo, o ovo, o leite e mesmo novos ingredientes que começaram a ser usados com a evolução da própria indústria, como o trigo sarraceno, sementes de sésamo e frutos secos, o que contribui para aumentar o número e a variedade de alergénios.

Por fim, é importante considerar o papel dos infestantes das farinhas, nomeadamente ácaros, fungos e insetos, que também são fontes de alergénios, embora os mecanismos pelo qual desencadeiam a asma ainda não se encontrarem totalmente descritos, estando a ser realizados estudos, muitos deles envolvendo o ácaro (9).

O trabalhador da indústria da panificação, ao contactar com inúmeras fontes alergénicas, acaba por se expor a vários antigénios que, quer por sensibilização, quer por mecanismos irritativos, culminam no desenvolvimento de sintomatologia.

Agentes Causadores

Vários tipos de alergénios encontram-se descritos como responsáveis pelo desenvolvimento da Asma do Padeiro. Destacam-se os alergénios presentes nos cereais, os dos frutos secos, os das leguminosas e as sementes, destacando-se, neste trabalho, as sementes de Sésamo.

Cereais

As farinhas com base em cereais, sendo das fontes de alergénios comprovadamente mais relacionadas com a asma do padeiro, são também, conseqüentemente, as mais estudadas, tendo já sido identificados vários alergénios, mais concretamente os da família dos inibidores da α -amilase/tripsina, LTP, peroxidase, tioredoxina, inibidores da serina protease, proteína *thaumatin-like*, gliadinas e gluteninas (ambas prolaminas) (9,11).

A família dos inibidores da α -amilase/tripsina, responsáveis pela reatividade cruzada entre as farinhas de cereais, juntamente com a enzima fúngica α -amilase, são considerados como os principais alergénios envolvidos nesta patologia (9,11).

Um estudo de *Letrán et al*, 2008 demonstrou a capacidade de ligação da enzima fúngica α -amilase e dos inibidores da tripsina à imunoglobulina E (IgE) *in vitro*, observando-se a obtenção de respostas positivas em testes prick cutâneos (11).

As proteínas, que representam essencialmente 10 a 15% dos grãos de cereais (12), quando presentes no trigo (Tabela 2) podem ser classificadas em solúveis em sal, que consistem em 15% a 20% das proteínas totais do trigo: como a albumina, a globulina, inibidores da amílase e tripsina e ainda as proteínas transportadoras de lípidos; ou em insolúveis em sal, como a gliadina e o glúten, que, por sua vez, consistem em 80% das proteínas do trigo (10). Entretanto,

um estudo demonstrou que em aproximadamente 60% dos doentes com asma do padeiro se objetivou a presença de IgE sérico específico para a peroxidase, uma proteína com 36 kDa, presente na farinha de trigo (10).

Tabela 2 – Resumo dos alergénios presentes na farinha do trigo

	Nome do alergénio	Abreviatura do alergénio	Peso molecular (kDa)
Trigo	α -purotionina	<i>Tri a 37</i>	37
	Inibidor da α -amilase/tripsina	<i>Tri a 28</i> <i>Tri a 29.01</i>	12-16
	Peroxidase	<i>Tri a Bd36 kd</i>	36
	Tioredoxina	<i>Tri a 25</i>	25
	Proteína transportadora de lípidos	<i>Tri a 14</i>	14
	Inibidor serina protease	<i>Tri a 29</i>	9.9
	Proteína taumatina-like (TLP)		21-26
	Gliadina	ω -5-gliadina	65
	Redutase thiol	<i>Tri a 27</i>	27
	1-cys-peroxiredoxina	<i>Tri a 32</i>	
	Inibidor serina protease-like	<i>Tri a 39</i>	

Adaptado de “Wheat allergy: diagnosis and management” (10)

Por sua vez, a Tioredoxina (*Tri a 25*) é um subtipo de proteínas de armazenamento presentes nas sementes de trigo e que têm apenas cerca de 12 a 14 kDa (peso molecular), sendo uma família de importantes alergénios capazes de induzir asma do padeiro (10).

Em estudos realizados em Espanha, foi descrito um alergénio de cariz proteico expresso nas sementes maduras e com apenas 9.9 kDa, denominado Inibidor da serina Protease, que se

mostrou particularmente relevante para o desenvolvimento da asma dos padeiros, tendo uma incidência de 14 a 27% (10).

Na farinha do trigo foram ainda reconhecidas as Proteínas *thaumatin like*, solúveis em sal e com 21 a 26 kDa, que foram classificadas como alergénios indutores de asma ocupacional, afetando 30% a 45% de padeiros finlandeses (10).

Na classe das proteínas insolúveis em sal, também implicadas na asma do padeiro através de ligação a IgE, temos as prolaminas, gliadinas (α , β , γ e ω) e gluteninas de baixo peso molecular (10). Num determinado estudo, verificou-se que a $\alpha\beta$ -gliadina, capaz de se ligar a IgE estava presente em 12% dos doentes com asma do padeiro (10).

Na farinha de trigo, os alergénios vão do *Tri a 12* (profilina) até ao *Tri a 39* (*serine protease inhibitor-like allergen - SPIA*) (13). Alguns dos alergénios já identificados são: inibidores alfa-amilase (*Tri a 28*, *Tri a 29.01*), oxidase acetil-CoA, frutose-bifosfato aldolase, triose-fosfato isomerase, tioredoxina, glutathione transferase (*I-Cys-peroxiredoxin*), *dehydrin*, profilina, *Tri a 21* ($\alpha\beta$ -gliadina insolúvel em água), homólogo da thiol redutase (*Tri a 27*) (1,9,14).

Num estudo de *Sander et al*, 2015 pôde-se constatar a grande variabilidade de alergénios entre os vários países. Na Alemanha, os alergénios com maior afinidade para a IgE no soro eram o *Tri a 27*, o *Tri a 28* e o *Tri a 29.01*; em Espanha eram o wheat tetrameric alpha-amylase inhibitor - subunit CM16 (WTAI-CM16), o *lipid transfer protein* (*Tri a 14*) e o *Tri a 28* (14).

Armentia et al, 2015 demonstrou a importância do *Tri a 14* como um relevante marcador de diagnóstico da asma do padeiro. No estudo realizado, observou-se que em 95% da população se observou um SPT com resultados positivos e que cerca de 82% tiveram um BCT (*bronchial challenge test*) igualmente positivo (3). Da mesma forma, é essencial mencionar que o *Tri a 14* demonstrou ser um alergénio com um papel importante nas reações mediadas por IgE (10).

Novos estudos identificaram mais três alergénios no trigo: a glutenina de alto peso molecular (*Tri a 26*), de baixo peso molecular (*Tri a 36*) e α -purotionina (*Tri a 3*) (14).

Por sua vez, os alergénios presentes no centeio que se encontram melhor caracterizados são: o *Sec c 1*, outrora denominado alergénio major, o RAD 1 (rye dimeric alpha-amylase inhibitor - 1) e o RAI-3 (rye alpha-amylase inhibitor - 3) (11).

Num estudo de *Fonseca et al*, 2012 sobre os alergénios presentes na farinha do milho, foram comparados organismos geneticamente modificados com organismos não transgénicos, e, através da técnica de *immunoblot*, foram descobertos 14 novos alergénios: *late embryogenesis abundant* (LEA) *protein*, *dehydrin*, factor de transcrição induzido por etileno, o *chaperon* CPN60-1, adenosina cinase (ADK), proteína relacionada com dissecação, o precursor da cisteína proteinase 1, acido-quetol reduto isomerase, UDP-glucose pirofosforilase, frutose-bifosfato aldolase, malate desidrogenase, o precursor da prolamina PPROL17, triosefosfato isomerase e a triacilglicerol lípase (15). Para além disso, no mesmo estudo, também se identificou a presença de proteínas já tinham sido previamente caracterizadas como alergénios do milho: o alelo precursor da globulin-1 S, o alergénio *zein-gamma* (*Zea m50D zein*), enolase (*Zea m22*), *vicilin-like embryo storage protein* (*Zea mG1*), quitinase e endoquitinase A (15).

Outras proteínas em que a relação com o milho já se encontra estabelecida são: a proteína transportadora de lípidos (*Zea m14*), a tioredoxina (*Zea m25*), as glutelinas (*Zea m27*, 50kD Zein) e o inibidor da tripsina (15).

Um outro importante alergénio relacionado com cereais, denominado α -amilase fúngica, provou ter uma forte relação com a asma do padeiro, sendo que num estudo recente, constatou-se que 23% da população com asma ocupacional apresentava sensibilização para esta enzima (9). Contudo, apesar de continuar a ser considerado um dos principais alergénios das farinhas, um estudo de *Simonis et al*, 2014 revelou que nos últimos anos a sensibilização à α -

amilase (*Aspergillus oryzae*) está tendencialmente a diminuir, tendo sofrido uma redução de cerca de 50% nos últimos 10 anos. Porém, simultaneamente tem-se verificado um aumento da incidência de sensibilização para a glucoamilase (*Aspergillus niger*) (16).

Frutos Secos:

Os alergénios dos frutos secos (Tabela 3) pertencem, na sua maioria, às famílias das cupinas (globulinas 7S/vicilinas, globulinas 11S/leguminas) e das prolaminas (albuminas 2S, *nsLTP*). Outras proteínas alergénicas de relevo identificadas neste subgrupo são as rofilinas, taumatinas, quitinases e oleosinas (12).

Tabela 3 – Resumo dos alergénios presentes nos frutos secos

	Espécie	Nome do alergénio	Identificação bioquímica
Frutos Secos	Caju (<i>Anacardium occidentale</i>)	<i>Ara o 1</i>	Homólogo de vicilina (7S)
		<i>Ara o 2</i>	Legumina (11S)
		<i>Ara o 3</i>	Albumina 2S
	Amendoim (<i>Arachis hypogaea</i>)	<i>Ara h 1</i>	Vicilina (7S)
		<i>Ara h 2</i>	Albumina 2S
		<i>Ara h 3</i>	Legumina (11S)
		<i>Ara h 4</i>	Glicinina
		<i>Ara h 5</i>	Profilina
		<i>Ara h 6</i>	Albumina 2S
		<i>Ara h 7</i>	Albumina 2S
		<i>Ara h 8</i>	Homólogo de Bet v 1
		<i>Ara h 9</i>	LTP
		<i>Ara h 10</i>	Oleosina
		<i>Ara h 11</i>	Oleosina
		<i>Ara h 12</i>	Defensina
		<i>Ara h 13</i>	Defensina
	Noz do Brasil (<i>Bertolletia excelsa</i>)	<i>Ber e 1</i>	Albumina 2S
		<i>Ber e 2</i>	Legumina (11S)
	Castanha (<i>Castanea sativa</i>)	<i>Cas s 5</i>	Quitinase
		<i>Cas s 8</i>	LTP
		<i>Cas s 9</i>	
	Avelã (<i>Corylus avellana</i>)	<i>Cor o 1</i>	Homólogo de Bet v 1
		<i>Cor o 2</i>	Profilina
		<i>Cor o 8</i>	LTP
		<i>Cor o 9</i>	Legumina (11S)
		<i>Cor o 11</i>	Vicilina (7S)
		<i>Cor o 12</i>	Oleosina
<i>Cor o 13</i>		Oleosina	
<i>Cor o 14</i>	Albumina 2S		
Noz negra (<i>Juglans nigra</i>)	<i>Jug n 1</i>	Albumina 2S	
	<i>Jug n 2</i>	Vicilina (7S)	
Noz comum (<i>Juglans regia</i>)	<i>Jug r 1</i>	Albumina 2S	
	<i>Jug r 2</i>	Vicilina (7S)	
	<i>Jug r 3</i>	LTP	
	<i>Jug r 4</i>	Legumina (11S)	
Pistachio (<i>Pistacia vera</i>)	<i>Pis v 1</i>	Albumina 2S	
	<i>Pis v 2</i>	Legumina (Subunidade 11S)	
	<i>Pis v 3</i>	Vicilina (7S)	
	<i>Pis v 4</i>	Superoxidodismutase	
	<i>Pis v 5</i>	Legumina (Subunidade 11S)	
Amêndoa (<i>Prunus dulcis</i>)	<i>Pru du 3</i>	LTP	
	<i>Pru du 4</i>	Profilina	
	<i>Pru du 5</i>	Proteína ribossómica ácida	
	<i>Pru du 6</i>	Legumina 11S	

Adaptado de “Tratado de alergología. 2016” (12)

Estes antigénios são capazes de produzir reações bastante graves, mesmo em pequenas quantidades, e são uma causa frequente de reatividade cruzada com outros frutos secos ou com outros alimentos vegetais, como frutas e sementes (12).

Por exemplo, na família das vicilinas, a *Ara h 1*, uma proteína glicosilada resistente às proteases, que atua como adjuvante nas reações Th2, tem reatividade cruzada com outras vicilinas presentes no amendoim, soja, lentilha, grão-de-bico e ervilha (12). Por sua vez, as albuminas 2S, que se encontram nos frutos secos, legumes, sementes e cereais são proteínas muito estáveis e resistentes, e a *Ara h 2*, presente no amendoim é uma das mais representativas desta família. Devido à localização dos epítomos ser numa zona hipervariável, a reatividade cruzada é, neste caso, baixa (12).

Leguminosas:

As proteínas presentes nas leguminosas são maioritariamente globulinas e albuminas e grande parte dos alergénios principais (Tabela 4) são essencialmente vicilinas, anteriormente já caracterizadas, mostrando semelhanças com as vicilinas das lentilhas (*Len c 1*), dos amendoins (*Ara h 1*), das ervilhas e das sementes de soja (subunidade da conglutinina) (12).

Tabela 4 – Resumo dos alergénios presentes em leguminosas

	Espécie	Nome do alergénio	Identificação bioquímica	Peso molecular
Leguminosas	Lentilhas (<i>Lens culinaris</i>)	<i>Len c 1</i>	Vicilina Proteína de semente	47
		<i>Len c 2</i>	LTP	66
		<i>Len c 3</i>		9
	Soja (<i>Glycine max</i>)	<i>Gly m 1</i>	Proteína HF	7
		<i>Gly m 2</i>	Proteína de defesa	8
		<i>Gly m 3</i>	Profilina	14
		<i>Gly m 4</i>	Homóloga de Bet v 1	17
		<i>Gly m 5</i>	Vicilina 7S globulina	76
		<i>Gly m 6</i>	Glicinina, legumina 11 S globulina	
		<i>Gly m 7</i>	Proteína de semente	
		<i>Gly m 8</i>	Albumina 2S	
	Vagem (<i>Phaseolus vulgaris</i>)	<i>Pha v 3</i>	LTP	9
	Tremoço (<i>Lupinus angustifolius</i>)	<i>Lupan 1</i>	Conglutina 7S globulina, vicilina	55-61

Ervilha (<i>Pisum sativum</i>)	<i>Pis s 1</i>	Vicilina	44
	<i>Pis s 2</i>	Convicilina	63
Amendoim (<i>Arachis hypogaea</i>)	<i>Ara h 1</i>	Cupina, 7S globulina	64
	<i>Ara h 2</i>	Conglutina (2S albumina)	17
	<i>Ara h 3</i>	Cupina 11S globulina	60
	<i>Ara h 4</i>	(<i>Ara h 3.02</i>) glicinina	
	<i>Ara h 5</i>	Profilina	15
	<i>Ara h 6</i>	Conglutina (2S albumina)	15
	<i>Ara h 7</i>	Conglutina (2S albumina)	15
	<i>Ara h 8</i>	Homóloga Bet v 1	17
	<i>Ara h 9</i>	LTP	9,8
	<i>Ara h 10</i>	Oleosina	16
	<i>Ara h 11</i>	Oleosina	14
	<i>Ara h 12</i>	Defensina	5,18
	<i>Ara h 13</i>	Defensina	5,47

Adaptado de “Tratado de alergología. 2016” (12)

Os alergénios da soja podem ser classificados em três grupos, de acordo com o tipo de sensibilização que ocorre. Foram descritas proteínas de baixo peso molecular expressas na casca de soja que atuam como antigénios por via inalatória. De igual forma, foram identificadas proteínas transportadoras de lípidos (*Gly m 1* e *Gly m 2*), estando essas relacionadas com crises de asma epidémica (12). O antigénio *Gly m 2* é, neste caso, o alergénio com maior relevância, possuindo um forte valor preditivo positivo no diagnóstico de alergia à soja, em crianças. Ainda sobre a soja, foram descobertos os antigénios *Gly m 5* e *Gly m 6* que induzem as principais reações alérgicas, predominantemente graves, através da via alimentar (12). Nos doentes que são concomitantemente alérgicos a pólenes, o *Gly m 4* assume um papel de relevo, por constituir um potencial fator de risco para a ocorrência de reações cruzadas (12).

Está presente também reatividade cruzada entre alergénios deste grupo, como por exemplo entre a α -conglutinina do tremçoço e a conglutinina do amendoim (*Ara h 2*). Num estudo com farinha de soja, comparando o extrato da mesma com outras leguminosas, observou-se de igual forma reatividade cruzada entre a soja e a ervilha (12).

Sementes de Sésamo:

Têm vindo a ser utilizadas cada vez mais na alimentação, tornando-se, desta maneira, em um alérgico importante. Num estudo europeu, verificou-se que a prevalência de sensibilização mediada por IgE era de 4,5% (12).

Foram identificadas proteínas constituintes das sementes de sésamo, com atividade antigénica, sendo elas as albuminas 2S (*Ses i 1*, 9 kDa; *Ses i 2*, 7kDa; que representam 15% a 25% de todas as proteínas existentes nas sementes), vicilina 7S (*Ses I 3*, 45kDa; 2%), oleosinas (*Ses i 4*, 17 kDa; *Ses i 5*, 15 kDa; 1% a 2%) e globulinas 11S (*Ses i 6*, 52 kDa; *Ses i 7*, 57kDa; 60% a 70%) (12).

Mecanismos Etiopatogénicos

Num sentido mais lato, na inflamação com participação de células Th2, ocorre estimulação dos leucócitos B, que passam a produzir Ac (anticorpos) IgE específicos (mecanismo mediado por IgE) ou, alternativamente, pode ocorrer uma inflamação celular crónica caracterizada pela presença de células T e eosinófilos (mecanismo não mediado por IgE) (10).

Geralmente, a maior parte das substâncias de elevada massa molecular, responsáveis pelo desenvolvimento de Asma Ocupacional, são essencialmente proteínas ou glicoproteínas de origem animal ou vegetal que agem através de mecanismos que envolvem anticorpos IgE específicos para determinado tipo de antígenos (10).

Mecanismos imunológicos mediados por IgE

Essencialmente, este tipo de mecanismo inclui inflamação, caracterizada pela presença de linfócitos Th2 (T helper tipo II) que expressam determinadas citocinas, mais concretamente, IL (interleucina) - 4, IL-13 e IL-5 (5,16). Estas moléculas irão ser igualmente responsáveis pela ativação e proliferação de células B que, irão a médio e longo-prazo sintetizar imunoglobulinas específicas para o tipo de alérgenos desencadeadores, particularmente a IgE (17).

Aqui, as manifestações clínicas resultam primariamente da ação dos mediadores químicos (histamina, fator ativação de plaquetas e leucotrienos) libertados por mastócitos e basófilos, depois da sua estimulação através do contacto com linfócitos ativos pela presença de antígenos específicos (10).

Um determinado antígeno consegue ligar-se a dois Ac IgE específicos, através de recetores IgE de alta afinidade (FcεRI), provocando uma reação cruzada e ativando mastócitos

e basófilos durante todo o processo (10). Portanto, considera-se que a produção de Ac IgE contra alérgenos específicos é consequência de uma desregulação imune mediada por células Th2 que, irão induzir sensibilização e produção de IgE a partir de células B (10).

Geralmente, é possível que proteínas ou glicoproteínas de elevado peso molecular, que se comportem como alérgenos, estimulem a síntese de IgE específico diretamente. Por outro lado, substâncias químicas de baixo peso molecular, como o anidrido de ácido carboxílico e sais de prata, que, na sua essência funcionam como haptenos, necessitam de formar um complexo hapteno-proteína, após ligação a proteínas transportadoras, de forma a estimular a síntese de IgE. (10)

Após uma primeira sensibilização, quando as substâncias voltam a ser inaladas, irão unir-se diretamente aos Ac IgE específicos pré-formados, que se encontram na superfície dos mastócitos e basófilos, estimulando a libertação de mediadores e a ativação das células inflamatórias, o que origina uma reação inflamatória nas vias respiratórias (6).

Mecanismos imunológicos não mediados por IgE

A maioria das substâncias químicas de baixo peso molecular envolvida na asma ocupacional atua através de um mecanismo imunológico não mediado por IgE, o que se reflete numa reação de hipersensibilidade tardia. Neste tipo de mecanismo, é relevante destacar o papel dos linfócitos CD4⁺, que atuam como células pro-inflamatórias e produzem IL-5, sendo esta citocina importante na subsequente ativação e estimulação de eosinófilos (6). Em determinados estudos, nos quais foram realizadas múltiplas biópsias brônquicas observou-se, geralmente, a presença de linfócitos T ativados (que expressam o recetor para IL-2), infiltração eosinofílica e mastócitos (6).

Quando o alergénio responsável pela sensibilização é um produto químico, o mecanismo não imune tende a envolver a estimulação das células T CD8+, que são responsáveis pela produção de interferão-gama (IFN-gama) e interleucina-5 (IL-5) (17).

Marraccini et al (2008) realizou um estudo em que demonstrou que a exposição a farinha pode levar a uma resposta inflamatória mediada por (*macrophage inflammatory protein-2*) MIP-2 e (*keratinocyte-derived chemokine*) KC, associada a uma inflamação predominantemente neutrofílica. Foi então provado que não é necessária sensibilização para desenvolver a doença propriamente dita, assim como que a exposição à farinha pode também piorar a inflamação IgE mediada já existente (18).

Mecanismos Não Imunológicos

Este tipo de mecanismo responsável pela asma encontra-se associado ao contacto com um agente irritativo, manifestando-se com sintomatologia que é desencadeada por uma exposição a grandes quantidades do alergénio, sem ocorrer um tempo de latência.

O agente responsável irá danificar o epitélio brônquico, resultando em necrose destas células e ativando as alarminas e leucócitos. Por sua vez, as células necróticas irão ativar o sistema imune inato, atraído outro tipo de células cuja função se foca na proteção e na reparação, através de reconhecimento de recetores *toll-like* (6). A lesão brônquica primária desencadeada pode afetar as terminações nervosas, ou os próprios agentes irritantes podem ativar diretamente os nervos sensoriais, originando uma resposta neurogénica, com libertação de substância P, neurocinina A e péptido relacionado com a calcitonina, o que irá culminar numa extravasão plasmática, vasodilatação, broncoconstrição e aumento da secreção de muco (6). Um outro tipo de mecanismo pelo qual a asma se desenvolve consiste na ativação de canais TRP (*transiente receptor potential*) (TRPV1 e TRPV2), o que também promove o surgimento da inflamação.

Devido a esta resposta pró-inflamatória ocorre um considerável aumento da permeabilidade dos vasos pulmonares e remodelação do epitélio das vias aéreas (19).

As substâncias com capacidade irritativa envolvidas neste mecanismo são os vapores, gases, aerossóis e partículas que tenham, à partida, um efeito tóxico direto nas vias respiratórias, o que vai depender essencialmente da sua solubilidade e do seu tamanho (19).

Uma das hipóteses explicativas consideradas é que a exposição a altas concentrações de produtos químicos irritantes origina dano no epitélio brônquico, o que se reflete em descamação do mesmo. Esta descamação vai deixar as terminações nervosas sem proteção epitelial, o que, por sua vez, estimula a libertação de substância P e neurocinina A, que vão contribuir diretamente para a inflamação brônquica do tipo neurogénica e conseqüente libertação de mediadores pró-inflamatórios (6).

Os agentes etiológicos mais frequentemente implicados na asma induzida por agentes irritativos são o dióxido de enxofre, o cloro, o amoníaco, ácidos e fumos (6).

Nas biópsias brônquicas realizadas em doentes com asma por agentes irritantes, observa-se uma fibrose subepitelial extensa, com menor infiltração de linfócitos e eosinófilos, predominando os neutrófilos. Desde o início, ocorre descamação do epitélio, infiltrado linfocitário e remodelação brônquica progressiva, sendo que em estadios mais tardios surgem depósitos de colagénio na parede brônquica (6).

Manifestações clínicas

A asma manifesta-se através de sintomas respiratórios como sibilância, dispneia, opressão torácica e tosse, associados a obstrução brônquica variável, sendo o cansaço é um sintoma não respiratório que pode estar presente. (20)

Numa fase mais inicial da asma ocupacional há uma clara relação temporal entre os sintomas e a profissão que o doente pratica no seu dia-a-dia. Contudo, com o passar do tempo, os sintomas respiratórios manifestam-se, mesmo fora do ambiente de trabalho (5). Segundo *Moscato G. et al*, 2014, a tosse e a sibilância são os sintomas predominantes, estando presentes em 83% e 88% dos doentes, respetivamente, sendo que a sibilância, contrariamente à tosse, costuma ser preditiva da presença de asma ocupacional (21).

Na asma do padeiro alérgica, os sintomas manifestam-se após um período de latência de meses ou anos (5,6). Este tipo de asma caracteriza-se também por, aquando de novas exposições, necessitar de concentrações mais baixas de alérgenos para desencadear a sintomatologia (6).

Por sua vez, na asma do padeiro induzida por irritantes as manifestações clínicas podem ser divididas em dois grupos: um de começo súbito, semelhante *RADS (Reactive Airways Dysfunction Syndrome)*, no qual o trabalhador é sujeito a uma única exposição de grandes concentrações de alérgenos irritantes, originando sintomas nas 24 horas seguintes; e outro, de início ligeiramente mais insidioso, que não implica uma exposição alérgica maciça, mas sim uma exposição fracionada a altas concentrações de alérgenos, e que tem uma duração superior a 24 horas, sendo que os sintomas se manifestam de uma forma mais progressiva (6).

Comorbilidades

Rinite ocupacional

A rinite ocupacional é a comorbilidade mais comum e, normalmente, precede a asma em 20 a 78% dos casos (5,22,23). É definida como uma doença inflamatória da cavidade nasal, induzida ou agravada pela inalação de agentes presentes no ambiente de trabalho, sendo caracterizada por sintomas intermitentes ou persistentes (cogestão nasal, espirro, rinorreia, prurido, “watery rhinorrea”) e/ou limitação variável da fluxo aéreo nasal e/ou hipersecreção (2,22,23). Tem, no geral, uma incidência de 18 a 29% (10).

Tal como a asma, a rinite ocupacional também pode ser alérgica ou não alérgica. A rinite alérgica, mediada por IgE, tem uma prevalência de 0,2% a 16,1% (2) e é consequência da exposição a um agente, caracterizando-se pela presença de um período de latência entre a exposição e o aparecimento de sintomas (22).

Na rinite não alérgica, causada por substâncias irritantes, os mecanismos que a desencadeiam são não imunológicos e acontecem após uma única exposição a altas concentrações do irritante, não existindo normalmente um período assintomático (22).

Para a confirmação do diagnóstico é essencial a realização de uma historia clínica abordando possíveis exposições e antecedentes pessoais de atopia, exames imunológicos como SPT (*Skin Prick-Test*) que apresentem resultados positivos e um teste da mucosa nasal, com presença de inflamação e/ou uma resposta inflamatória exagerada não específica (2,21). Contudo, o exame de diagnóstico *gold standard* é o teste de provocação nasal específico (NPTs). Outros exames de diagnóstico são a rinoscopia anterior e endoscopia nasal (para exclusão de outras patologias), rinomanometria, rinometria acústica e a avaliação do PNIF (*peak nasal inspiratory flow*) (22).

O término da exposição ao alérgeno e a sua evicção é recomendada nos doentes que têm uma hipersensibilidade brônquica não específica, visto que uma exposição contínua aos alérgenos poderá culminar no desenvolvimento de asma (2,22,23). Nos outros casos apenas redução do contacto com o alérgeno em questão parece ser suficiente, desde que se mantenha uma vigilância médica apertada e consistente (22,23).

Tal como no caso da asma ocupacional, devido ao avanço da indústria da panificação e às alterações das condições de trabalho, tanto os alérgenos como a incidência da rinite têm vindo a sofrer modificações (2).

Doenças Dermatológicas

As doenças cutâneas ocupacionais podem ocorrer concomitantemente com a Asma e ser divididas em várias categorias, nomeadamente dermatite de contacto, urticária e occupational protein contact dermatitis (PCD) (2).

Tal como os tipos mais comuns de asma, a dermatite de contacto alérgica envolve mecanismos imunológicos, requerendo igualmente sensibilização ao agente causal. Por sua vez, a Dermatite de contacto irritante é definida como uma inflamação local de origem não imunológica, caracterizada por eritema, edema e descamação, que ocorrem após uma única exposição ou exposições repetidas da pele a certos agentes irritantes. Este tipo de dermatite é normalmente causada por químicos (2).

Relativamente à urticária, sabe-se que é causada por proteínas presentes na comida, plantas, animais, trigo, entre outros fatores. Na urticária de causa não alérgica, os agentes causais são químicos, como substâncias presentes em perfumes e aditivos alimentares (2).

Foram reportados casos em que indivíduos adquiriram alergia ao trigo, ao usarem sabões contendo pós de trigo hidrolisado, tendo ocorrido sensibilização através da mucosa/percutânea (2).

A PCD é essencialmente uma doença caracterizada por dermatite de contacto alérgica recorrente na mesma região, onde as proteínas são os agentes causadores (2).

Na indústria da panificação verifica-se uma maior prevalência para a urticária de contato, sendo esta a manifestação dermatológica que mais frequentemente acompanha a Asma do Padeiro (2).

Pneumonia da Hipersensibilidade

Também classificada como alveolite alérgica extrínseca, este tipo de patologia ocorre principalmente por exposição repetida a fungos e bactérias presentes no ambiente trabalho, agentes presentes nos animais e químicos, que irão induzir sensibilização através da via aérea. Na generalidade, pode ser classificada em aguda, subaguda ou crónica (2).

Os agentes causais são mais comumente o pó das plantas, constituintes do corpo dos animais ou alérgenos excretados por estes, insetos, fungos e produtos químicos. A pneumonia de hipersensibilidade causada por substâncias químicas de baixo peso molecular tem apresentado uma incidência crescente ao longo do tempo, tornando-se cada vez mais numa entidade clínica mais relevante (2).

Vários fatores contribuem para a gravidade da manifestação da pneumonia, sendo eles a concentração do antigénio e a duração e frequência da exposição ao mesmo (2).

Conclusão

Conclui-se que asma do padeiro é uma patologia relativamente comum, sendo uma das asma ocupacionais mais prevalentes. Tem sido objetivo de intensa investigação científica, na tentativa de classificar os agentes causadores e compreender totalmente os mecanismos envolvidos na patogênese desta doença (1, 23).

Com estes avanços, foi possível identificar fontes de alergénios, assim como muitos dos alergénios especificamente envolvidos no desenvolvimento da asma do padeiro, como por exemplo, os alergénios do trigo, centeio e α -amilase, presentes em farinhas, que são considerados uns dos principais fatores desencadeantes (5,9).

Portanto, devemos considerar que as fontes de alergénios mais comumente associadas à asma do padeiro são as farinhas que têm como base o trigo, centeio e cevada (1,5,11). Das mencionadas, a mais frequentemente usada é a do trigo, pelo que é a responsável pela maioria dos casos deste subtipo de Asma (5). Farinhas de outras origens podem contribuir de igual forma para a etiologia desta entidade nosológica, especificamente as que têm por base leguminosas, como a soja e o tremçoço (5,9).

Em relação aos agentes causadores, verifica-se que aquele a que é atribuída uma maior importância na etiopatogenia desta condição clínica, continua a ser a farinha dos cereais, nomeadamente antigénios como inibidores da α -amilase/tripsina e a enzima fúngica α -amilase, presentes na mesma. A família dos inibidores da α -amilase/tripsina, responsáveis pela atividade cruzada entre as farinhas de cereais, juntamente com a enzima fúngica α -amilase, são então considerados como os principais alergénios (9,11).

Pela primeira vez em 2015, foi também demonstrada a importância do *Tri a 14* como um dos alergénios que servem de marcador específico para a asma do padeiro (3).

Relativamente a outros antígenos das farinhas previamente identificados, é relevante mencionar que se tem verificado um aumento da incidência da sensibilidade à glucoamilase, em contraste com o que tem acontecido com a enzima fúngica α -amilase, cuja incidência tem sofrido uma diminuição drástica, nos últimos 10 anos. Porém, um estudo recente constatou que 23% de população com asma ocupacional apresenta ainda sensibilização para esta enzima (16).

No geral, os mecanismos fisiopatológicos responsáveis pelo aparecimento da asma do padeiro, não diferem em muitos aspetos dos mecanismos responsáveis pelo surgimento da asma não ocupacional. Estes podem ser essencialmente de 3 tipos: mediados IgE, não mediados por IgE e não imunológicos. No primeiro caso, atribui-se especial importância aos linfócitos Th2, que ao sintetizar determinados tipos de citocinas, são responsáveis pela ativação de mastócitos, basófilos e eosinófilos, bem como, indiretamente, pela produção de anticorpos IgE específicos pelos linfócitos B ativos. No que diz respeito aos mecanismos imunológicos não mediados por IgE, estes são desencadeados por substâncias químicas predominantemente de baixo peso molecular, que irão contribuir para a estimulação de linfócitos CD4⁺, que atuam como células pró-inflamatórias e produzem IL-5, sendo esta citocina importante na subsequente ativação e estimulação de eosinófilos (6). Por sua vez, os mecanismos não imunes baseiam-se no contacto direto com agentes irritativos que destroem o epitélio brônquico, despoletando uma cadeia de reações que culmina com a exposição de terminais nervosos e produção, através dos mesmos, de substâncias desencadeadoras do estado inflamatório brônquico (6).

A Asma do Padeiro define-se como uma doença inflamatória das vias respiratórias, caracterizada por obstrução brônquica variável, apresentando sintomas idênticos aos de todos os outros subtipos de asma, como sibilância, dispneia, opressão torácica e tosse, podendo estar associada a cansaço fácil e havendo uma relação fortemente estabelecida com o desenvolvimento de rinite, que pode inclusive preceder os sintomas asmáticos, sintomas dermatológicos e pneumonia da hipersensibilidade (20,23).

Embora a Asma seja um campo da imunoalergologia caracterizado por ser imensamente vasto, esta é uma patologia que se encontra em constante atualização, visto que vários estudos se encontram simultaneamente a ser realizados, tendo em vista uma melhor compreensão dos processos fisiopatológicos responsáveis, de forma a melhorar todas as intervenções clínicas adotadas.

Apesar da Asma do Padeiro ser um subtipo bastante específico de uma patologia que, por si só, tem inúmeras particularidades distintivas, esta entidade afeta em muito a qualidade de vida dos doentes que a possuem, interferindo com a sua atividade profissional, sendo muitas vezes subdiagnosticada e subvalorizada clinicamente, o que acarreta maiores gastos para os serviços de saúde e um maior número de recursos dispensados. Desta forma, considera-se essencial a continuação do seu estudo, na esperança de clarificar determinados aspetos moleculares que permitam uma abordagem clínica mais individualizada para o tipo de asma em questão e, conseqüentemente, mais dirigida ao doente.

Bibliografía

1. Bittner C, Peters U, Frenzel K, Müsken H, Brettschneider R. New wheat allergens related to baker's asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(5):1416-8
2. Dobashi K, Akiyama K, Usami A, et al. Japanese guidelines for occupational allergic diseases 2017. *Allergol Int.* 2017;66(2):265-280.
3. Armentia A, Garrido-Arandia M, Cubells-Baeza N, Gómez-Casado C, Díaz-Perales A. Bronchial Challenge With Tri a 14 as an Alternative Diagnostic Test for Baker's Asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2015;25(5):352-7.
4. Baatjies R, Lopata AL, Sander I, et al. Determinants of asthma phenotypes in supermarket bakery workers. *Eur Respir J* 2009; 34: 825–833
5. Brisman J. Baker's asthma. *Occup Environ Med.* 2002;59(7):498-502.
6. Alcaraz Pérez, C. and Dávila González, I. (2016). *Tratado de alergología.* Majadahonda, Madrid: Ergon, pp.667 – 680
7. Tarlo SM. Update on work-exacerbated asthma. *Int J Occup Med Environ Health.* 2016;29(3):369-74.
8. Wiszniewska M, Walusiak-Skorupa J. Diagnosis and frequency of work-exacerbated asthma among bakers. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013;111(5):370-5.
9. Quirce S, Diaz-Perales A. Diagnosis and management of grain-induced asthma. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2013;5(6):348-56.
10. Cianferoni A. Wheat allergy: diagnosis and management. *J Asthma Allergy.* 2016;9:13-25.
11. Letrán A, Palacín A, Barranco P, Salcedo G, Pascual C, Quirce S. Rye flour allergens: an emerging role in baker's asthma. *Am J Ind Med.* 2008;51(5):324-8
12. Alcaraz Pérez, C. and Dávila González, I. (2016). *Tratado de alergología.* Majadahonda, Madrid: Ergon, pp.1003 – 1021

13. Olivieri M, Biscardo CA, Palazzo P, et al. Wheat IgE profiling and wheat IgE levels in bakers with allergic occupational phenotypes. *Occup Environ Med.* 2013;70(9):617-22.
14. Sander I, Rihs HP, Doekes G, et al. Component-resolved diagnosis of baker's allergy based on specific IgE to recombinant wheat flour proteins. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(6):1529-37.
15. Fonseca C, Planchon S, Renaut J, Oliveira MM, Batista R. Characterization of maize allergens - MON810 vs. its non-transgenic counterpart. *J Proteomics.* 2012;75(7):2027-37.
16. Simonis B, Hölzel C, Stark U. Glucoamylase: a current allergen in the baking industry. *Allergo J Int.* 2014;23(8):269-273.
17. Szram J, Cullinan P. Occupational asthma. *Semin Respir Crit Care Med.* 2012;33(6):653-65.
18. Marraccini P, Brass DM, Hollingsworth JW, Maruoka S, Garantziotis S, Schwartz DA. Bakery flour dust exposure causes non-allergic inflammation and enhances allergic airway inflammation in mice. *Clin Exp Allergy.* 2008;38(9):1526-35.
19. Vandenplas O, Wiszniewska M, Raulf M, et al. EAACI position paper: irritant-induced asthma. *Allergy.* 2014;69(9):1141-53.
20. Normas da direção geral de saúde para Monitorização e Tratamento Para o Controlo da Asma na Criança, no Adolescente e no Adulto. 006/2018
21. Moscato G, Pala G, Cullinan P, et al. EAACI Position Paper on assessment of cough in the workplace. *Allergy.* 2014;69(3):292-304.
22. Moscato G, Rolla G, Siracusa A. Occupational rhinitis: consensus on diagnosis and medicolegal implications. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011;19(1):36-42.