



Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Mestrado Integrado em Medicina – Trabalho final

JOANA SOBREIRO FURTADO DA SILVA

“Asma dos Padeiros: particularidades diagnósticas e terapêuticas”

ARTIGO DE REVISÃO

Área Científica de Imunologia Clínica

Trabalho realizado sob orientação de:

PROF. DOUTOR CELSO PEREIRA

DR^a GRAÇA LOUREIRO

ABRIL/2018

“Asma dos Padeiros: particularidades diagnósticas e terapêuticas”

- Joana Sobreiro Furtado da Silva
- Mestrado Integrado em Medicina – 6º ano
- Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra
- Morada: Travessa João Duarte Nº29 Apartamento 51. 4750-176
Barcelos
- E-mail: sobreirojoana02@gmail.com

Índice

Resumo	5
Palavras-Chave.....	6
Abstract	7
Keywords	8
Métodos	9
Introdução.....	10
Conceitos Gerais	12
<input type="checkbox"/> Asma Ocupacional	12
<input type="checkbox"/> Asma Exacerbada pela Profissão	13
Agentes Etiológicos.....	14
Diagnóstico.....	18
<input type="checkbox"/> História Clínica	19
<input type="checkbox"/> Testes imunológicos	20
<input type="checkbox"/> Testes de Função Pulmonar	23
<input type="checkbox"/> Expetoração Induzida.....	29
<input type="checkbox"/> Fração Exalada de Óxido Nítrico	30
Tratamento.....	33
Prevenção	39
Implicações Médico-legais.....	42
Conclusão	45
Bibliografia.....	47

Resumo

A asma dos padeiros é a doença respiratória ocupacional mais frequente nos países desenvolvidos, tendo por isso um grande impacto a nível social e económico.

É fundamental distinguir asma ocupacional e asma exacerbada pela profissão. Nesta última, existe uma condição prévia que é agravada pela exposição a agentes do ambiente profissional, não sendo exclusivamente causada por este.

O diagnóstico da asma ocupacional baseia-se na história clínica (presença de sintomas em período laboral e sua resolução em períodos de afastamento) e estudo complementar diagnóstico, designadamente testes imunológicos e estudo funcional respiratório.

Os testes imunológicos permitem identificar a sensibilização a alérgenos ocupacionais (farinhas, enzimas utilizadas como melhorantes, ou contaminantes (ácaros, fungos ou insectos). Podem ser utilizados os testes cutâneos de alergia (*prick*, *prick-prick* ou epicutâneos), pesquisa de IgE sérica específica aos alérgenos implicados, incluindo alérgenos moleculares, nomeadamente da família *Triticum aestivum* (*Tri a 14*, *Tri a 19*, *Tri a 40*).

O diagnóstico de asma requer a realização de espirometria com prova de broncodilatação, podendo ser necessário a realização de prova de provocação brônquica inespecífica com metacolina, para avaliação da hiperreatividade brônquica. Métodos não invasivos de avaliação da inflamação das vias aéreas como a expetoração induzida ou a fração exalada de óxido nítrico podem também estar indicados.

A relação causal entre o ambiente ocupacional e os sintomas da asma, requerem metodologias adicionais que incluem medições seriadas de *peak flow* durante a exposição e em períodos de afastamento. A prova de provocação inalatória específica com agente laboral, realizadas em ambiente controlado permite o diagnóstico etiológico.

O tratamento farmacológico é semelhante ao utilizado na asma (com os fármacos nas doses ajustadas ao patamar clínico de gravidade). A imunoterapia específica ou, em formas graves, a utilização de anticorpos monoclonais anti-IgE são também opções possíveis.

É fundamental a evicção do agente causal. À entidade empregadora compete proporcionar adequadas condições de higiene e segurança no trabalho. Poderá ser necessário recorrer ao reenquadramento laboral, atendendo às dificuldades em cumprir a total evicção do alergénio ocupacional, particularmente na indústria da panificação. Está comprovado que os doentes demonstram melhorias significativas e até remissão completa da doença, nos casos de intervenção precoce e reenquadramento ocupacional. O não cumprimento conduz a um pior prognóstico e aumento da morbilidade associada à doença.

Trata-se de uma doença de notificação obrigatória. O reconhecimento pelas entidades competentes, do diagnóstico de asma dos padeiros, implica a identificação da incapacidade laboral e respectiva compensação monetária.

Palavras-Chave

“Asma dos Padeiros”; “Doença Profissional”; “Trigo”; “Farinhas”; “Função Respiratória”

Abstract

Baker's asthma is the most common occupational respiratory disease in developed countries, thus having a major social and economic impact.

It is fundamental to distinguish between occupational asthma and asthma exacerbated by the profession. In the last one, there is a previous condition that is aggravated by the exposure to agents of the professional environment, not being exclusively caused by this one.

The diagnosis is based on the clinical history (presence of symptoms in the work period and its resolution in periods of absence) and complementary diagnostic study, namely immunological tests and functional respiratory study.

Immunological tests can identify sensitization to occupational allergens (flours, enzymes used as enhancers, or contaminants (mites, fungi or insects)). Allergic skin tests (Prick), serum IgE specific to the allergens involved may be used, including molecular allergens, namely from the family *Triticum aestivum* (*Tri a 14*, *Tri a 19*, *Tri a 40*).

The diagnosis of asthma requires the performance of spirometry with bronchodilation test, and it may be necessary to perform a non-specific bronchial provocation test with methacholine for the evaluation of bronchial hyperreactivity. Noninvasive methods of evaluating airway inflammation such as induced sputum or the exhaled fraction of nitric oxide are also useful.

The causal relationship between the occupational environment and asthma symptoms requires additional methodologies that include serial measurements of *peak flow* during exposure and in absence periods. Proof of

specific inhalation provocation with labor agent, performed in a controlled environment allows the etiological diagnosis.

Pharmacological treatment is similar to that used in asthma (using drugs in doses adjusted to the plateau). In severe cases, specific immunotherapy or the use of anti-IgE monoclonal antibodies are also available options.

The eviction of the causal agent is fundamental. The employer is responsible for providing adequate hygiene and safety at work. It may be necessary to resort to labor reform, given the difficulties in fulfilling the total eviction of the occupational allergen, particularly in the bakery industry. It has been shown that patients demonstrate significant improvements and even complete remission of the disease, in cases of early intervention and occupational reframing. Noncompliance leads to a worse prognosis and increased morbidity associated with the disease.

It is a notifiable disease. The recognition by the competent authorities of the diagnosis of Baker's Asthma implies the identification of work incapacity and respective monetary compensation.

Keywords

“Baker's Asthma”; “Occupational Disease”; “Wheat”; “Flours”; “Pulmonary Function”

Métodos

O presente artigo de revisão foi realizado com base na pesquisa da literatura científica publicada até 2017 na base de dados PubMed. Para a realização desta pesquisa foram utilizadas combinações dos seguintes termos “Occupational Asthma”, “Occupational Asthma AND Definition”, “Occupational Asthma AND Causing Agents”, “Baker’s Asthma”, “Baker’s Asthma AND Diagnosis”, “Occupational Asthma AND Diagnosis”, “Baker’s Asthma AND Management”, “Baker’s Asthma AND Treatment”, “Occupational Asthma AND Management”, “Baker’s Asthma AND Prevention” e “Occupational Asthma AND Prevention”. Foram impostos limites por língua, aceitando-se artigos escritos em português, inglês ou espanhol; e por data, dando preferência a artigos publicados a partir de 1990. A seleção dos artigos foi feita primeiramente pelo título e, de seguida, pela leitura dos resumos de todos os que apresentaram um título relevante. Quando o resumo demonstrou ser igualmente relevante, obteve-se a versão completa do texto. Foram ainda consultados documentos referentes a Legislação aplicável no nosso país sobre o tema desenvolvido.

Introdução

A asma é uma doença com grande relevância na sociedade atual em virtude das consequências pessoais que pode acarretar na qualidade de vida dos doentes, e económicas pelos custos financeiros que o seu tratamento implica. A sua prevalência nos países desenvolvidos tem vindo a aumentar consideravelmente, estimando-se que afete 6,8% dos residentes em Portugal.

(1) (2)

Este aumento na sua prevalência associa-se ao aparecimento de maior número de novos casos em adultos, associados a obesidade, poluição ambiental, polimorfismos genéticos, exposição ao tabaco, fatores psicológicos e hormonais e principalmente, à exposição a alérgenos no local de trabalho.

(1)

Estima-se que 1 em cada 4 novos casos em adultos surja por exposição ocupacional, sendo que esta pode ser responsável pelo aparecimento da doença (asma ocupacional (AO)) ou pelo seu agravamento em indivíduos com uma condição pré-existente (asma exacerbada pela profissão (AEP)). (1)

A asma dos padeiros é a principal doença ocupacional nos países desenvolvidos, afetando entre 4 a 10% dos trabalhadores da panificação nos países europeus. (3) (4)

O diagnóstico assenta na história clínica (presença de sintomas em período laboral e a sua resolução em períodos de afastamento) e estudo complementar de diagnóstico, designadamente testes imunológicos e estudo funcional respiratório.

O tratamento é semelhante ao utilizado na asma, sendo que a medida com maior impacto é a evicção do agente causal e para isso compete à entidade empregadora proporcionar adequadas condições de higiene e segurança no trabalho.

O presente artigo de revisão tem o propósito de reunir e resumir a informação publicada até 2017 acerca do diagnóstico e tratamento da asma dos padeiros, de modo a constituir um contributo útil no reconhecimento e gestão desta patologia.

Conceitos Gerais

A asma é definida como uma doença inflamatória crônica, caracterizada por reversibilidade da obstrução das vias aéreas. Os doentes apresentam uma história de sintomatologia respiratória como dispneia, sibilância, opressão torácica e tosse variável no tempo e em intensidade, associados a limitação variável do fluxo expiratório. (5)

O local de trabalho pode induzir ou despoletar crises de asma dando nome a uma entidade chamada asma relacionada com o ambiente profissional (ARAP). A AO e a AEP são as duas principais patologias que se inserem neste largo grupo nosológico. (6)

- **Asma Ocupacional**

Na definição de AO é necessário estabelecer-se uma relação causal entre a exposição no local de trabalho e o aparecimento de novo de sintomas compatíveis com um diagnóstico de asma. (1)

Ao longo dos anos têm sido propostas várias definições de AO, sendo que a mais consensual assenta na existência de limitação variável do fluxo expiratório e/ou hiperreatividade brônquica associadas a condições presentes no ambiente profissional em contraponto não a outras condicionantes ambientais. (6) (7)

Dentro da AO é possível ainda subdividi-la em alérgica/imunológica ou não-imunológica, consoante o mecanismo fisiopatológico subjacente. (1)

A AO alérgica caracteriza-se pelo aparecimento de sintomas após um período de latência que é necessário para que haja uma sensibilização imunomediada.

Este tipo de asma pode ainda ser classificado numa forma mediada por IgE, que é comum a todos os agentes de alto peso molecular (HMW) e alguns agentes de baixo peso molecular (LMW) , e em formas induzidas por IgE e outras vias imunológicas, como os isocianatos. (6) (8)

Geralmente nesta forma de asma, a sintomatologia expiratória é precedida por sintomatologia do trato respiratório superior e ocular e tem agravamento nos dias de trabalho. (8)

A asma não-imunológica caracteriza-se pela ausência de um período de latência, desenvolvendo-se a sintomatologia em horas após uma única exposição a uma elevada concentração de agentes irritantes inaláveis, no local de trabalho. (6)

Esta entidade clínica está descrita como a síndrome da disfunção reativa das vias aéreas (DRVA) ou asma induzida por irritantes e requer o aparecimento de sintomatologia compatível com asma até 24 horas após a exposição com persistência dos sintomas por 3 meses. (6)

- **Asma Exacerbada pela Profissão**

O termo AEP é utilizado para caracterizar o agravamento de uma asma pré-existente causado pela exposição a agentes desencadeantes no local de trabalho. (9)

O agravamento da asma pode manifestar-se por um aumento da frequência ou duração das crises, ou pela necessidade de alteração da terapêutica antes instituída e prescrita.

Agentes Etiológicos

Os agentes causadores de ARAP subdividem-se em dois principais grupos, consoante o seu peso molecular: agentes de alto peso molecular (HMW) e de baixo peso molecular (LMW). Os primeiros são proteínas de origem animal ou vegetal e induzem sensibilização através de mecanismos mediados por IgE; enquanto que nos segundos incluem-se compostos orgânicos e inorgânicos que raramente estão associados a mecanismos mediados por IgE. (10)

Na asma dos padeiros, entre os principais agentes desencadeantes encontram-se as várias farinhas que estes profissionais manuseiam, enzimas adicionadas como melhorantes, e alguns microrganismos como ácaros. (4)

O trigo (*Triticum aestivum*) é fonte de numerosos alergénios responsáveis por diferentes manifestações de alergias mediadas por IgE. A inalação de partículas de trigo e centeio constitui a principal etiologia da asma dos padeiros. (11) Outros agentes implicados são cereais como o centeio, a cevada, o arroz, a aveia e o milho, leguminosas como o tremçoço e ainda outros vegetais como a soja e o trigo-sarraceno.

O conhecimento dos componentes alérgicos específicos é importante tanto para orientar o diagnóstico como para otimização da imunoterapia disponível. (11)

Uma vez que as proteínas que constituem as farinhas mais utilizadas na panificação (trigo, centeio e cevada) são as principais responsáveis pelo desenvolvimento de alergia, a sua caracterização é de extrema importância.

Estas proteínas podem ser classificadas em 4 diferentes frações baseadas na sua extração sequencial por solventes. (12)

As principais moléculas implicadas na asma induzida por cereais são a família da enzima α -amilase/inibidor da tripsina, a proteína de transferência de lípidos (LTP), a peroxidase, o inibidor da proteinase serina, a tioredoxina, proteínas *Thaumatococcus-like* e algumas prolaminas. (12)

A família de proteínas α -amilase/inibidor da tripsina é considerada o principal grupo de alérgenos responsável pela asma associada a cereais. Alérgenos pertencentes a esta família associados a asma dos padeiros foram isolados em farinhas de centeio e cevada, tendo a sua reatividade sido confirmada por testes *prick*. (12)

A α -amilase é uma endoglicosidase que catalisa a hidrólise de ligações alfa-1,4 glicosídicas. Esta enzima é adicionada às farinhas de forma a compensar a baixa quantidade de amilase que estas possuem, importante na fermentação pelas leveduras. Estudos recentes demonstraram que 23% dos padeiros na Alemanha que apresentavam sintomatologia compatível com rinite e/ou asma estavam sensibilizados para esta enzima. (12)

Outras enzimas utilizadas na panificação como a hemicelulase, a xilanase e a glucoamilase (*Aspergillus niger*) demonstraram ser responsáveis por sensibilização mediada por IgE. Estima-se que 5-8% dos padeiros sintomáticos apresentem doseamentos séricos elevados de IgE específica. (12)

A soja é utilizada pela incorporação da própria farinha no processo de fabrico como aditivo pelas propriedades emulsionantes da lecitina e clareadoras da

lipoxigenase. Para além da lecitina ser um conhecido agente indutor de asma, padeiros sintomáticos apresentavam anticorpos IgE específicos para a lipoxigenase e/ou para um inibidor da tripsina presente nos grãos de soja.

Outros ingredientes utilizados nas padarias que estão implicados em alguns casos isolados são o fermento de padeiro (*Saccharomyces cerevisiae*), o trigo-sarraceno, sementes de girassol e proteínas presentes no ovo. (12)

Alguns insetos, aranhas, fungos ou até ácaros (*Lepidoglyphus destructor*, *Acarus siro* e *Tyrophagus putrescentiae*) (12), designados por ácaros de armazenamento foram implicados no desenvolvimento de asma.

Deve ser recolhida uma amostra do ar ambiente e posteriormente identificados e caracterizados os agentes presentes. Existe uma relação entre a concentração média de poeira e o risco de desenvolver asma e/ou rinite. (13)

Observou-se que uma exposição a concentrações relativamente baixas de trigo ($0,2 \text{ mg/m}^3$) e de poeira ($0,5 \text{ mg/m}^3$) reduziu significativamente o risco de sensibilização sendo, por isso, o valor máximo recomendado atualmente a nível Europeu. (14) (15)

Alguns dos possíveis agentes causadores estão exemplificados na Tabela 1.

- Tabela 1 – Principais agentes desencadeadores:

<u>Agentes</u>	<u>Nome Científico</u>
Farinhas	
• Trigo	<i>Triticum aestivum</i>
• Centeio	<i>Secale cereale</i>
• Cevada	<i>Hordeum vulgare</i>
• Arroz	<i>Oryza sativa</i>
Enzimas	
• α-amilase	<i>Aspergillus oryzae</i> (Asp o 21)
• Hemicelulase/celulase	<i>Aspergillus niger</i>
• Glucoamilase	<i>Aspergillus niger</i>
• β-xiloxidase	<i>Aspergillus niger</i> (Asp n 14)
• Xilanase	<i>Aspergillus niger</i>
Leguminosas	
• Farinha soja	<i>Glycine max</i>
• Lecitina de soja	<i>Glycine max</i>
• Farinha tremço	<i>Lupinus albus</i>
Outros	
• Trigo-sarraceno	<i>Fagopyrum esculentum</i>
• Sementes de girasol	<i>Helianthus annuus</i>
• Proteínas da clara de ovo	Gal d 1, Gal d 2, Gal d 3, Gal d 4
• Fermento de padeiro	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>
Ácaros de armazenamento	
	<i>Lepidoglyphus destructor</i>
	<i>Acarus siro</i>
	<i>Tyrophagus putrescentiae</i>
Artrópodes	
• Escaravelhos	<i>Sitophilus granaries</i>
• Traças	<i>Ephestia spp.</i> e <i>Eurigaster spp.</i>
• Aranhas	<i>Holocnemus pluchei</i>
Bolores	
	<i>Aspergillus fumigatus</i>
	<i>Alternaria alternata</i>

Adaptado de: Quirce S. et al, 2013 (12)

Diagnóstico

Na suspeita da presença de ARAP é importante estabelecer-se um diagnóstico o mais precocemente possível. Um diagnóstico incorreto e/ou tardio pode implicar alta morbidade, mau prognóstico a longo prazo e consequências socio-económicas de relevo. Estes doentes têm maior absentismo laboral, perdas de rendimentos e um aumento das despesas com tratamentos. (16)

Na abordagem de um indivíduo que inicia sintomatologia compatível com asma que surge ou agrava em ambiente profissional, é importante considerar-se como hipótese diagnóstica ARAP. Existem várias etapas a ser percorridas, utilizando-se uma combinação de ferramentas diagnósticas como a história clínica, exame físico, testes imunológicos e provas de função respiratória. Doentes que apresentem um diagnóstico definitivo de asma, relação temporal causal com exposição laboral e altas exposições a agentes alérgicos têm uma probabilidade elevada de terem desenvolvido AO ou AEP. (16) (1)

O diagnóstico de AO mantém-se ainda um desafio para o médico assistente dado que não existe um teste simples com elevado grau de fiabilidade. No entanto, é importante estabelecer diagnósticos fidedignos devido ao impacto pessoal e social que este acarreta. Um doente com AO não diagnosticada pode levar à sua exposição continuada e progressivo agravamento da sua condição; ou então levar à remoção desnecessária do indivíduo do seu local de trabalho, com consequências sociais e económicas importantes. (17)

O diagnóstico de ARAP continua ainda sub-estabelecido, sendo efetuado, em média, 2-4 anos após o início de sintomas. Este atraso no diagnóstico deve-

se em grande parte à relutância dos doentes em relação à sua situação profissional e à ausência de um inquérito sistemático por parte dos profissionais de saúde. (17)

- **História Clínica**

Na abordagem a um trabalhador é importante questioná-lo acerca da existência de sintomatologia respiratória prévia como sibilância, tosse, dispneia e/ou opressão torácica; sintomatologia cutânea, nasal ou ocular, história pessoal e familiar de atopia, medicação utilizada e exposição ao fumo do tabaco. (18)

A obtenção de uma história clínica detalhada é o primeiro passo para um possível diagnóstico de ARAP. No entanto, apesar de apresentar boa sensibilidade (87%) é pouco específico (22%) sendo por isso importante confirmar este diagnóstico através de exames objetivos. (14) (8)

Estes doentes apresentam uma história de melhoria ou de resolução sintomatológica em períodos de ausência como fins de semana ou férias. (10) (19) (8) (14)

Apesar do alívio dos sintomas em afastamento do ambiente profissional ser um marcador sensível, em alguns indivíduos tal não se verifica. Esta situação é mais frequente em trabalhadores expostos por longos períodos e com sintomas severos aquando do diagnóstico, reforçando por isso a necessidade de um diagnóstico atempado. (16) Porém, nas AEP poderá não ocorrer uma melhoria dos sintomas em períodos de afastamento laboral.

O período de latência entre a exposição laboral e o início da sintomatologia é variável e pode decorrer de semanas a anos. Os indivíduos podem apresentar sintomas oculares prévios como prurido, lacrimejo ou conjuntivite, e sintomas nasais como congestão e rinite. (10)

É fundamental discriminar minuciosamente a história profissional do doente, nomeadamente profissões ou ocupações anteriores e sintomatologia respiratória que possa ter surgido em colegas de trabalho. (20)

- **Testes imunológicos**

Demonstrar a sensibilização a determinados agentes presentes no local de trabalho tem elevada importância no diagnóstico de ARAP. Para tal, são utilizadas técnicas *in vivo* (Testes cutâneos por *prick*, *prick-prick* ou epicutâneos) e *in vitro* (doseamento sérico de IgEs específicas, entre outros). (1)

Os testes *prick* apresentam um papel importante no diagnóstico de asma dos padeiros e fornecem dados epidemiológicos acerca da sensibilização a alérgenos presentes nas farinhas e outros agentes etiológicos. Estima-se que 5-15% dos trabalhadores da panificação apresentem testes positivos para alérgenos presentes no trigo das farinhas utilizadas. (12) (21)

No entanto, a reatividade do teste relaciona-se com a qualidade, potência e padronização dos extratos alérgicos utilizados.

Os extratos comerciais disponíveis são habitualmente de má qualidade, o que diminui a sensibilidade dos *testes prick*. Nestes casos, é preferível executar

um teste “*prick- prick*” com recurso às farinhas/enzimas mais manuseadas pelo trabalhador. (22)

Após comparação de extratos comerciais de trigo e soja de diferentes fornecedores concluiu-se que houve grande variabilidade nos resultados, sustentando-se que haja uma melhoria e uma padronização dos extractos com concentrações optimizadas de alergénios *major*. (21) (23)

Uma alternativa aos *testes prick* é o teste *prick-prick*. Neste teste, em alternativa aos extratos comerciais utilizados que, muitas vezes carecem de qualidade e geral um elevado número de falsos-negativos, utilizam-se amostras de farinhas e aditivos utilizados na panificação. (22)

Os testes epicutâneos, também designados por *teste Patch*, representam também um excelente método de diagnóstico no estudo da sensibilização alérgica mediada por células. Inicialmente foram introduzidos no estudo de dermatite de contacto alérgica, mas na actualidade tem sido preconizada a sua utilização como método complementar de diagnóstico noutras entidades nosológicas, nomeadamente na alergia a alimentos ou aditivos. (22)

O teste ISAC 103 (*Phadia/Thermo Fisher*, Uppsala, Sweden) é um exame *in vitro* para a determinação de anticorpos IgE específicos de 103 proteínas alérgicas nativas ou recombinantes. Relativamente a asma dos padeiros, o teste ISAC inclui resultados para soja, sésamo e compostos derivados do trigo. (24)

Nesta patologia, a ω -5-gliadin (*rTri a 19.0101*) foi o primeiro alergénio associado a um fenótipo clínico, tendo sido incluído no ensaio ImmunoCAP ISAC 103 juntamente com a aglutinina isolectina 1 (*nTri a 18*), a fração

gliadina (*nTri a Gliadin*) e a enzima α -amilase/inibidor da tripsina (*nTri a 30*). (24)

A peroxidase (*Tri a Bd*) possui capacidade de se ligar a IgE, sendo que quando analisado sericamente em 10 padeiros com asma, 6 destes demonstraram uma reação *in vitro* para este alergénio purificado. (12)

A proteína de transferência de lípidos (LTP) chamada *Tri a 14* é um dos principais alergénios associado a asma dos padeiros. Foram analisados 40 padeiros em Espanha com esta patologia ocupacional e a determinação sérica de IgE específica para este alergénio foi detetada em 60% destes, sendo que a reatividade *in vivo* ocorreu em 62%. O doeseamento de IgE específica a *Tri a 14* é uma ferramenta importante no diagnóstico desta forma de asma. (12)

As proteínas *Thaumatococcus-like* são a mais recente família de proteínas associada a alergias entre profissionais da panificação. Na Finlândia foram realizados testes *prick* com extratos purificados destes alergénios em padeiros com asma, tendo surgido resposta em 30% a 45% dos indivíduos quando testadas concentrações de 50 $\mu\text{g/mL}$ e 500 $\mu\text{g/mL}$, respetivamente. (12)

A tioredoxina (*Tri a 25*), o inibidor da proteinase serine (*Tri a 29.01* e *Tri a 29*) e as prolaminas são outros novos alergénios frequentemente associados a asma induzida por cereais. (12) Em Espanha, o inibidor da proteinase serine foi identificado em 14-27% dos padeiros asmáticos. (25)

A α -purotionina (*Tri a 37*) está fortemente presente na semente do trigo. É uma proteína altamente estável e resistente ao calor e à digestão. (25)

- Tabela 2 – Alergénios *major* do trigo:

<u>Alergénio</u>	<u>Nomenclatura</u>
α-purotionina	Tri a 37
α-amilase/inibidor da tripsina	Tri a 28 e Tri a 29.01
Peroxidase	Tri a Bd
Tioredoxina	Tri a 25
Proteína de transferência de lípidos	Tri a 14
Inibidor da proteinase serine	Tri a 29
Proteína <i>Thraumatina-like</i>	
Gliadina	ω -5-gliadin
Thiol redutase	Tri a 27
1-cys-peroxiredoxin	Tri a 32
Inibidor-like da protease serine	Tri a 39

Adaptado de: Cianferoni A., 2016 (25)

A determinação sérica de IgE específica ou a análise semiquantitativa por ImmunoCAP ou ELISA mostrou ser mais sensível do que a utilização dos testes *prick* com amostras comerciais de cereais (trigo e centeio). (12)

A sensibilidade dos testes cutâneos e dos doseamentos séricos de IgE pode chegar a 74-100% para níveis elevados de IgE específica do trigo. (25)

O diagnóstico molecular de IgE sérica específica é imprescindível para um correto diagnóstico, no entanto o teste de provocação específica mantém-se ainda como teste de referência no diagnóstico da asma dos padeiros. (20) (21) (25)

- **Testes de Função Pulmonar**

A história clínica e os exames complementares *in vivo* e *in vitro* fornecem informações importantes para o diagnóstico, no entanto é fundamental

comprovar a broncomotricidade através de estudos funcionais para obtenção de um correto diagnóstico. (10) (20) (26) (16)

Os testes de função pulmonar são indispensáveis no diagnóstico e avaliação da severidade da ARAP. Em primeiro lugar, é fundamental que haja confirmação da presença de asma e só depois é estabelecida uma relação com o ambiente profissional. (8) (10)

Atualmente, a espirometria, os testes de provocação brônquica (específicos e inespecíficos) e a determinação seriada de *Peak Expiratory Flow* (PEF) em períodos de exposição e em afastamento laboral são consideradas ferramentas importantes. (1) Os parâmetros funcionais são importantes não apenas no diagnóstico e na monitorização do controlo da doença mas também na avaliação do risco futuro pela perda de função. (27)

- **Espirometria**

A espirometria é um método de estudo da função respiratória que permite avaliar o volume de ar que pode ser mobilizado, quer em valor absoluto, quer em função do tempo (volumes e débitos das vias aéreas). (28)

A interpretação dos resultados é obtida através da representação gráfica das manobras ventilatórias com recurso a registos de curvas volume-tempo ou débito-volume. (28)

Sempre que se detetar um padrão ventilatório do tipo obstrutivo, deve ser efetuado um teste de reversibilidade brônquica que consiste na realização de uma segunda espirometria após a administração de um broncodilatador (agonista β_2 de curta duração de ação). (28)

Considera-se que há obstrução ao fluxo aéreo quando a relação entre o *Forced Expiratory Volume in the first second* (FEV₁) e a capacidade vital forçada (CVF) é menor do que 0,75. Verifica-se a existência de reversibilidade quando há um aumento do FEV₁ ou da CVF superior a 12% e acréscimo de 200 mL relativamente ao teste pré inalação. (27)

Para que seja possível interpretar-se corretamente os resultados obtidos, as curvas não podem apresentar artefactos como tosse durante o primeiro segundo da expiração ou término abrupto, e a expiração deve ter a duração mínima de 6 segundos. (28)

Sempre que se detete uma alteração restritiva ou mista é necessária a realização de uma pletismografia corporal total para confirmar a restrição ou um padrão ventilatório obstrutiva com insuflação. (28)

No entanto, a espirometria pode ser normal na altura da avaliação. Estas situações ocorrem em doentes que estiveram ausentes do seu local de trabalho por longos períodos, a manter terapêutica farmacológica, não a interrompendo antes do estudo ou com infeções respiratórias recentes. (16)

- **Monitorização seriada de *Peak Expiratory Flow***

A realização de PEF seriado em período de exposição profissional e de afastamento é fundamental para o diagnóstico de asma profissional. (27)

Atualmente recomenda-se a realização de medições seriadas de PEF por um período de 4 semanas com vários registos diários, sendo que pelo menos uma delas deve ser passada longe do ambiente profissional de forma a detetarem-se alterações provocadas por este. (20) Este é o período mínimo recomendado,

uma vez que pode levar vários dias a exposição ao agente induzir alterações no PEF e a ocorrer recuperação nos períodos fora ambiente laboral. (16)

Não existe um consenso acerca dos critérios de avaliação das medições PEF.

(7) De forma a aumentar o rendimento da análise destas medições foi desenvolvido o software OASYS-2 cujos resultados apresentam uma sensibilidade de 75% e uma especificidade de 98%. Este sistema baseia-se no esboço de gráficos com os valores máximo, mínimo e médio de PEF, produzindo uma pontuação e comparando períodos no trabalho e fora deste. (1)

No entanto estes exames apresentam algumas limitações uma vez que requerem a cooperação do doente e dependem também da experiência do profissional. Os doentes devem ser ensinados e deve-lhes ser explicada a técnica e a importância que os dados obtidos têm para o diagnóstico e enquadramento terapêutico. (29)

Assim, estas técnicas são consideráveis ferramentas fiáveis na confirmação da existência de uma relação causal entre a asma e a exposição ocupacional. Representam testes simples, práticos e passíveis de serem realizados em instalações não especializadas. A correta interpretação dos dados recolhidos é crucial, devendo ser realizada por profissionais experientes. (16)

○ **Teste de Provocação Inespecífica**

A realização de um teste de provocação inespecífica (TPI) com metacolina ou histamina é frequentemente recomendada no contexto de uma investigação de ARAP. (16)

O teste deverá ser realizado no final de um período de 10 dias de exposição laboral com uma repetição no final de um período de afastamento profissional (férias ou largos períodos de ausência de pelo menos 10 dias), sendo que uma diminuição da reatividade da metacolina (um aumento do PC₂₀ - concentração de metacolina/histamina necessária para diminuir 20% o FEV₁) após um período de ausência de exposição é sugestivo de ARAP. (30)

No entanto, uma prova positiva com metacolina pode estar presente numa grande variedade de situações como infeções virais recentes, bronquite crónica, consumo excessivo de tabaco ou doença atópica sem presença de asma. (20)

O TPI é mais útil na exclusão de ARAP do que na sua confirmação contudo, ao adicionar-se um teste imunológico aumenta tanto a sua sensibilidade como a sua especificidade, constituindo uma alternativa ao teste de provocação específica (TPE) quando este não está disponível. (31)

- **Teste de Provocação Específica**

Os TPE envolvem a exposição dos trabalhadores a alergénios suspeitos em ambiente controlado, para investigar empiricamente a reatividade específica aos agentes ocupacionais. (17)

É considerado um procedimento basilar na identificação de novos agentes e na identificação do agente específico nas situações em que os trabalhadores estão expostos a múltiplas causas. (1)

Esta exposição pode ser efetuada através da utilização de soluções aquosas contendo farinhas em concentrações crescentes e realizadas nebulizações. A

concentração base é calculada utilizando uma fórmula baseada no PC₂₀ obtido no TPI com histamina e a concentração mínima de antigénio capaz de gerar resposta em teste *prick*. [$\log_{10} \text{AlergénioPC20} = 0,68 \log_{10}(\text{HistaminaPC20} \times \text{Sensibilidade Cutânea})$]. (32) É realizada uma espirometria 2, 5 e 10 minutos após cada nebulização. Considera-se que um teste é positivo quando há uma redução da FEV₁ superior a 20% do valor base. É importante monitorizar os valores da FEV₁ a cada hora pelo menos até à 8^a hora após a exposição para identificar a probabilidade de ocorrer uma reação tardia. (1)

Resultados inequívocos em testes *prick* e altas concentrações de IgE sérica específica em padeiros sintomáticos são bons preditores de um teste positivo. Assim, sugere-se que o TPE possa não ser preconizado em trabalhadores fortemente sensibilizados. (12)

Apesar do TPE ser o método de referência para o diagnóstico, é importante ter em consideração que pode gerar falsos positivos ou negativos. De uma forma geral, os falsos positivos surgem em trabalhadores que contactam com altas concentrações de agentes irritantes que causam disfunção das vias respiratórias. Por outro lado, os falsos negativos surgem em doentes que recebem tratamento anti-inflamatório ou broncodilatação ou o período de não exposição que antecedeu o exame foi excessivamente longo. (1)

Em padeiros com tosse persistente e uma resposta negativa aos TPE, deve considerar-se o diagnóstico de bronquite eosinofílica, monitorizando-se a inflamação das vias aéreas através de métodos não invasivos como a expetoração induzida e/ou a fração exalada de óxido nítrico (FeNO) para confirmar o diagnóstico. (12)

Assim, o TPE mantém-se como o *gold-standard* na confirmação do diagnóstico de doença ocupacional em trabalhadores do setor da panificação.

(25) (1)

- **Expetoração Induzida**

A expetoração induzida permite utilizar uma abordagem não invasiva na determinação de inflamação das vias aéreas. (16)

Este método consiste na indução de expetoração pela realização de uma nebulização de uma solução salina hipertónica seguida de análise e contagem diferencial de células. (16)

Foi avaliada a sua utilidade quando utilizada em conjunto com a TPE, em indivíduos com suspeita de ARAP. Após monitorização de alterações funcionais e inflamatórias durante períodos de exposição e não exposição concluiu-se que indivíduos com ARAP apresentam essencialmente inflamação eosinofílica, podendo em alguns casos surgir neutrofilia. Em indivíduos asmáticos mas cuja doença não está associada ao local de trabalho, não estão demonstradas alterações analíticas dos parâmetros inflamatórios. (1) (16)

A avaliação da inflamação das vias aéreas antes e após a realização de TPE provou-se útil no acompanhamento de indivíduos asmáticos. Um rápido declínio da eosinofilia nas vias aéreas acompanhado de melhoria na hiperreatividade brônquica foi observada até 6 meses longe do local de trabalho. Doentes com uma reação não-eosinofílica durante a realização de TPE apresentam pior prognóstico quando comparados com indivíduos que apresentam inflamação eosinofílica. (1)

Estudos adicionais apontam para que no futuro este método possa fazer um diagnóstico precoce de ARAP, ainda antes do aparecimento de sintomatologia ou alterações na função pulmonar. (16)

- **Fração Exalada de Óxido Nítrico**

Tal como a expetoração induzida, a fração exalada de óxido nítrico permite utilizar uma abordagem não invasiva na determinação de inflamação das vias aéreas. (16)

Em indivíduos atópicos e com fenótipo eosinofílico, os valores de fração exalada estão elevados e estes diminuem após a instituição de terapia com corticóides. (16)

A avaliação de concentrações FeNO como marcador de eosinofilia é mais rápida e acessível quando comparada com a análise da expetoração, no entanto os estudos disponíveis apresentam resultados inconsistentes. (17)

Apesar da utilização da FeNO poder ajudar na interpretação de TPE, não existem estudos prospetivos consistentes no sentido de apurar a utilidade de medições em períodos de exposição e não-exposição. (17) Nesse sentido, deve ser avaliada a possibilidade de se investir para que seja utilizada na investigação da ARAP, particularmente em doentes com aumento de eosinófilos no sangue periférico. (7)

- Tabela 3 – Vantagens e Limitações dos principais testes complementares:

<u>Exame complementar</u>	<u>Vantagens</u>	<u>Desvantagens</u>
Teste de Provocação Inespecífica	<ul style="list-style-type: none"> • Custo moderado • Confirma diagnóstico de asma • Um teste negativo em doentes expostos recentemente torna improvável o diagnóstico de doença 	<ul style="list-style-type: none"> • Quando isolado apresenta baixa especificidade no diagnóstico de doença ocupacional
Testes imunológicos	<ul style="list-style-type: none"> • Baixo custo • Demonstração de sensibilização IgE específica • Elevados níveis séricos de IgE específica têm alto valor preditivo da presença de doença ocupacional 	<ul style="list-style-type: none"> • Não padronização dos extratos comerciais utilizados nos testes <i>prick</i> e doseamentos séricos de IgE
Monitorização seriada de <i>Peak Expiratory Flow</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Baixo custo • Não é necessário equipamento de elevada complexidade • Possível avaliação durante a exposição laboral • Disponível avaliação computadorizada dos resultados 	<ul style="list-style-type: none"> • Impossível de realizar após abandono definitivo da exposição • As medições são dependentes do esforço, técnica e colaboração dos doentes • Critérios rigorosos de validação • Não permitem identificar o agente etiológico

<u>Exame complementar</u>	<u>Vantagens</u>	<u>Desvantagens</u> <u>(Cont.)</u>
Expetoração Induzida	<ul style="list-style-type: none"> • Não é passível de falsificação • Fornece informação adicional no diagnóstico de doença ocupacional 	<ul style="list-style-type: none"> • Muito oneroso • Requer elevada diferenciação técnico-laboratorial • ~25% dos doentes não é capaz de produzir amostras suficientes • Isolado não permite diagnosticar ou excluir doença ocupacional
Fração Exalada de Óxido Nítrico	<ul style="list-style-type: none"> • Não invasivo • Rápido 	<ul style="list-style-type: none"> • Resultados inconsistentes • Díficil interpretação • Resultados variáveis com agentes externos (tabaco, corticoterapia)
Teste de Provocação Específica	<ul style="list-style-type: none"> • Considerado o exame de referência 	<ul style="list-style-type: none"> • Cabines para provas de provocação não estão disponíveis em Portugal • Oneroso • Baixa disponibilidade • Pode induzir reações alérgicas graves • Exposições laborais complexas podem ser difíceis de reproduzir em laboratório

Adaptado de: Vandenplans O. et al, 2017 (17)

Tratamento

O tratamento da asma ocupacional passa num primeiro patamar pela evicção do agente desencadeante, o que muitas vezes obriga os trabalhadores a re-enquadramento e requalificação do posto de trabalho. Alguns autores sugerem que a introdução de novas abordagens terapêuticas como a imunoterapia e, em formas muito particulares, tratamento concomitante com anticorpos monoclonais anti-IgE possa trazer benefícios clínicos equiparáveis. (1)

A recomendação de evicção do agente causal é a principal medida utilizada uma vez que está demonstrada uma diminuição das exacerbações, obstrução das vias aéreas e hiperreatividade brônquica.

No entanto, é muitas vezes impossível do ponto de vista económico que haja mudança de posto de trabalho, sendo os doentes muitas vezes proprietários de pequenas empresas de panificação vendo-se o doente confrontado com a perspectiva de procurar um novo trabalho ou ficar desempregado.

A redução da exposição pode constituir outra abordagem terapêutica a ser equacionada. (16)

Esta redução da exposição ao agente pode ser conseguida através de alterações efetuadas nos locais de trabalho e/ou através da utilização de equipamento de proteção respiratória. No entanto, apesar destas alterações reduzirem a gravidade da sintomatologia, não a eliminam por completo. Assim, esta abordagem pode ser a preferida pelo doente, no entanto não está recomendada a sua utilização rotineiramente. (33)

Na impossibilidade dos doentes deixarem o seu posto de trabalho e não ser possível concretizar medidas que visem a redução da exposição, iniciar a terapia farmacológica pode ser a única opção. Contudo, não existe evidência que o tratamento farmacológico isolado seja suficiente para prevenir o agravamento da doença em trabalhadores que mantêm uma exposição recorrente. (16)

O tratamento farmacológico convencional não difere daquele recomendado para outros tipos de asma, baseando-se numa abordagem por etapas de acordo com a gravidade da patologia, tendo como objetivo o controlo do quadro sintomático, tal como está definido nas recomendações da *Global Initiative for Asthma (GINA)* e nas normas da Direção-Geral da Saúde (DGS). (2)

Uma abordagem terapêutica eficaz engloba uma intervenção atempada e a adoção de medidas necessárias à proteção do trabalhador dos efeitos deletérios da exposição a que está sujeito.

- **Abordagem farmacológica**

As opções farmacológicas para o tratamento da asma recaem essencialmente em três categorias: controlo, alívio e terapêutica adicional para casos graves.

De forma a obter-se um melhor prognóstico, a terapêutica deve ser instituída precocemente de forma a permitir uma recuperação da função pulmonar.

Com base na evidência fornecida pela literatura, está recomendada a utilização de baixas doses de corticóides inalados na maioria dos asmáticos de forma a evitar o aparecimento de exacerbações e controlar a inflamação, mesmo naqueles que apresentem sintomatologia ligeira. (5)

Após o início do tratamento, o seu controlo vai ser efetuado com o objetivo de manter um bom controlo sintomático, minimizar o risco de exacerbações, de limitação do fluxo aéreo e de reações adversas aos fármacos. Após a obtenção de um quadro estável por 2-3 meses deve proceder-se a nova avaliação.

Como já foi mencionado, esta abordagem terapêutica baseia-se na toma de atitudes por etapas, estando dividida em 5 “degraus”:

- Degrau 1:

A utilização de agonistas- β_2 de curta duração de ação (SABA) são uma boa opção no alívio rápido de sintomatologia. No entanto, não existe evidência suficiente que suporte a sua utilização isolada reservando-se para situações especiais de sintomatologia ocasional diurna de curta duração, sem perturbação do sono e função pulmonar normal. Nestes doentes deve ser considerada a utilização de baixas doses de corticóide inalado.

- Degrau 2:

Esta etapa baseia-se na utilização de um fármaco de controlo que é associado a outro de alívio, quando necessário. O tratamento com baixas doses de corticóide inalado revelou-se eficaz na redução de sintomatologia, melhoria da função pulmonar e qualidade de vida, e na redução do risco de exacerbações.

A utilização de antagonistas dos recetores dos leucotrienos pode estar recomendada em doentes que apresentem concomitantemente rinite.

A utilização da associação de corticóide inalado em baixas doses e agonistas- β_2 de longa duração de ação (LABA) apesar de eficaz demonstrou ter altos custos e não trazer mais benefícios na redução da ocorrência de exacerbações.

- Degrau 3:

A opção preferencial é a associação de um corticóide inalado em baixas doses e LABA como terapêutica de manutenção e associar-se SABA em crise ou a combinação de baixas doses de corticóide inalado associado a formoterol tanto como terapêutica de manutenção e alívio.

- Degrau 4:

A combinação de baixas doses de corticóide inalado associado a formoterol tanto como terapêutica de manutenção e alívio ou a associação de corticóide inalado em doses médias e LABA como terapêutica de manutenção e associar-se SABA em crise, são as opções preferenciais nesta etapa terapêutica.

- Degrau 5

Doentes com uma boa adesão à terapêutica e que mantém persistência da sintomatologia e exacerbações, devem recorrer a médicos especialistas no tratamento da asma severa e considerar adicionar outras opções terapêuticas.

Neste patamar de gravidade está prevista a utilização de um antagonista muscarínico de longa duração de ação (LAMA), terapêutica biológica (anti IgE, anti-IL5), termoplastia brônquica ou mesmo corticoterapia oral.

Em 1990 foram publicados os resultados do primeiro ensaio clínico controlado com dupla ocultação em que foi comparada a eficácia da imunoterapia vs placebo. O estudo foi realizado em 30 padeiros, tendo 20

sido tratados com extrato aquoso de farinha de trigo e os restantes com placebo durante 10 e 20 meses. Após a imunoterapia, este grupo apresentou uma diminuição da sensibilidade cutânea e da hiperreatividade brônquica à metacolina. Os valores de IgE específica para o agente diminuíram apenas nos doentes tratados com imunoterapia durante 20 meses. Em relação à sintomatologia, o grupo ativo referiu melhoria desta, ao contrário do grupo submetido a placebo. (34)

Outros estudos sustentaram também a eficácia da utilização desta forma terapêutica. Um estudo observacional transversal retrospectivo foi realizado em 41 padeiros previamente sensibilizados que foram submetidos a imunoterapia subcutânea durante 4 ou mais anos, sem abandonarem a sua atividade laboral. Após 5 ou 10 anos foram observados e 34 destes ainda permaneciam no seu local de trabalho cumprindo as mesmas funções, com boa qualidade de vida. Num subgrupo de 15 doentes, ainda em tratamento, o aparecimento de sintomas ou a necessidade de recorrer a terapia de alívio durante a atividade laboral foi significativamente reduzida ou ausente na maioria dos casos. (12)

A utilização da imunoterapia também revelou aumentar o limiar da dose de provocação à metacolina e a redução da reatividade cutânea. No entanto, a ausência de padronização dos extratos utilizados ainda se mantém o principal obstáculo à sua difusão. (35)

O Omalizumab é um anticorpo monoclonal que se liga à IgE circulante. Está indicado no tratamento de situações de asma grave, persistente e refratária à terapêutica convencional. Em 2008, foi relatado o caso de um padeiro de 53

anos diagnosticado com asma ocupacional com sintomatologia severa mesmo a realizar terapêutica farmacológica convencional, que foi submetido a tratamento com Omalizumab em duas tomas mensais por vários meses. O tratamento foi bem tolerado e não foram reportados quaisquer sintomas de asma, permitindo ao doente continuar com a sua atividade laboral. (36)

Sugere-se, no entanto, que sejam realizados mais estudos na utilização e seguimento destas formas terapêuticas de forma a ser avaliada a sua eficácia a longo prazo e o seu custo-benefício, com especial importância no grupo de doentes que não consegue evitar a sua exposição aos alérgenos.

Prevenção

A AO constitui a doença crónica ocupacional mais prevalente nos países desenvolvidos, representando 16,5% da asma de início tardio. Assim como muitas outras doenças crónicas, a ARAT pode ser prevenida e controlada. (9)

Quanto à sua prevenção, e tal como acontece relativamente a outras doenças ocupacionais, esta pode ser considerada em termos de prevenção primária, secundária ou terciária. (37)

A prevenção primária constitui a forma ideal de prevenção, uma vez que impede a sensibilização dos trabalhadores. Este nível de prevenção envolve medidas direcionadas para evitar a exposição dos trabalhadores a agentes ocupacionais passíveis de causar asma. (37)

Apesar de muitas vezes não ser possível a remoção completa do agente sensibilizador do local de trabalho, a sua concentração na atmosfera laboral pode e deve ser reduzida como alternativa terapêutica. (37)

Na impossibilidade de redução da concentração ambiental dos alérgenos, é recomendada a utilização de equipamentos de proteção respiratória. Este método assume um papel secundário no âmbito de prevenção primária, pois estes equipamentos são muitas vezes desconfortáveis, especialmente quando é necessário o seu uso durante períodos prolongados de tempo. O sucesso das medidas de prevenção da doença profissional está dependente dos conhecimentos que o trabalhador tem acerca da sua patologia. (37)

Outra medida importante seria evitar a introdução de novos produtos potencialmente sensibilizadores no ambiente de trabalho, no entanto todos os

anos são referenciados novos agentes e conhecidas novas moléculas tornando esta medida muito complicada senão até impossível de colocar em prática.

Já a prevenção secundária consiste na realização de rastreio médico aos trabalhadores, com o objetivo de detetar aqueles que estão sensibilizados por agentes presentes em ambiente profissional ou até detetar situações precoces de asma. Esta deteção deve acontecer o mais precocemente possível, quando o abandono da exposição resulte na resolução da doença. (16) (37) (38)

A maioria dos programas de rastreio já estabelecidos consiste em questionários respiratórios periódicos e realização de espirometria e testes imunológicos. Para além do benefício que o diagnóstico precoce possibilita para o trabalhador individualmente, a realização de um rastreio tem uma vantagem coletiva ao permitir identificar situações de mau controlo das condições de segurança ambiental no local de trabalho. (37)

A realização destes rastreios permite também uma maior formação dos trabalhadores para as medidas de segurança que devem ser aplicadas, o reconhecimento de sintomas compatíveis com asma e uma referenciação para um acompanhamento médico adequado.

Em relação aos trabalhadores da panificação, a utilização de rastreios tem-se revelado uma mais valia na diminuição do desenvolvimento de doença.

Foi realizado um rastreio em 2005 que envolveu várias padarias no Reino Unido, em que se iniciou pela elaboração de um questionário seguida da recolha de uma amostra sanguínea para doseamento de anticorpos IgE específicos em padeiros que apresentavam sintomatologia respiratória. Dos

inquiridos, 61% realizou a prova sanguínea tendo 41% obtido resultados positivos. (37)

No entanto, não existe ainda um rastreio para esta doença ocupacional realizado de forma sistemática a todos os trabalhadores que possa prevenir a descoberta da doença em estadios mais avançados.

A prevenção terciária envolve a abordagem e tratamento da ARAT, incluindo possíveis compensações que estes trabalhadores possam ter direito.

Implicações Médico-legais

Existe, em Portugal, legislação bem estabelecida e documentada acerca das doenças profissionais (Decreto Regulamentar n.º 76/2007, de 17 de julho) (39), bem como orientações detalhadas de atuação (Informação Técnica n.º 09/2014) (40).

Considera-se doença profissional aquela que é contraída pelo trabalhador na sequência de uma exposição a um ou mais fatores de risco presentes na atividade profissional, nas condições de trabalho e/ou nas técnicas usadas durante a realização desse mesmo trabalho.

Assim, o processo de certificação de doença profissional tem como objetivo principal a reparação da doença profissional, incluindo a reabilitação e a reintegração profissional, para além da proteção e promoção da saúde do trabalhador.

Sempre que o médico faz o diagnóstico de suspeita ou agravamento de doença profissional de um doente/trabalhador, preenche e envia o modelo de Participação Obrigatória ([Modelo GDP 13 - DGSS](#)) ao Departamento de Proteção de Riscos Profissionais do Instituto de Segurança Social, I.P. (DPRP/ISS).

Seguidamente, o trabalhador é convocado ao DPRP/ISS para efetuar uma consulta, na qual o médico do DPRP observa os exames e decide se é necessária mais informação, designadamente os exames complementares de diagnóstico e/ou outros que sejam necessários ao estabelecimento, ou confirmação, da relação de causalidade entre a exposição profissional do

trabalhador e a eclosão da doença, assim como para a avaliação do seu grau de incapacidade.

Se necessário, o médico requer uma avaliação do posto de trabalho em causa, solicitando ao Serviço de Saúde Ocupacional/Serviço de Saúde e Segurança do Trabalho ou ao Departamento de Pessoal da empresa, para preencherem o Relatório de Avaliação da exposição a fatores de risco de Doença Profissional ([Modelo GDP 14 – DGSS](#)).

A informação reunida é avaliada por dois médicos do Instituto de Segurança Social (um deles especialista em Pneumologia ou Imunoalergologia), que avaliam a existência de doença e o grau de incapacidade presente.

Quando se confirma a presença de doença profissional, o DPRP/ISS dá início ao processo de reparação dos danos aos seus beneficiários, o trabalhador e os seus familiares (artigo 143.º da Lei n.º 98/2009, de 4 de setembro). A reparação é realizada pela atribuição de prestações pecuniárias (indenização, pensão ou subsídio) e em espécie (prestações de natureza médica, cirúrgica, farmacêutica, hospitalar, etc.), tendo em vista, conjuntamente, a adaptação ao trabalho, a reabilitação e reintegração profissional e o dano emergente.

Sempre que as Unidades de Saúde Pública dos Agrupamentos dos Centros de Saúde (ACES) recebem uma comunicação de doença profissional, a Equipa Local de Saúde Ocupacional do ACES realiza um inquérito epidemiológico, para um eventual planeamento de intervenção em Saúde do Trabalho. Os dados dos inquéritos epidemiológicos são objeto de tratamento por parte da

Equipa Local de Saúde Ocupacional, que informa a Equipa Regional de Saúde Ocupacional dos principais resultados da análise concretizada.

Conclusão

A asma associada aos profissionais da panificação ainda se mantém como a doença ocupacional mais prevalente nos países industrializados. Tem-se observado um grande esforço científico direcionado para esclarecimento dos mecanismos envolvidos na sua patogénese e na caracterização dos seus alérgenos. No entanto, nos últimos anos houve um aumento do número de alérgenos associados uma vez que com o desenvolvimento da indústria e a necessidade de utilização de melhorantes para a obtenção de maior rentabilidade, levou a utilização de agentes que até então não se sabia poderem ser capazes de causar alergias.

A exposição dos trabalhadores a altas concentrações destes agentes faz aumentar o risco de virem a desenvolver doença o que leva a que a obtenção de um diagnóstico precoce e preciso seja fundamental e prioritário. A primeira ferramenta clínica a ser utilizada na abordagem a um trabalhador com um quadro sugestivo de asma é a história clínica, que, apesar de representar uma etapa vital no decorrer da investigação clínica, não deverá ser usada de forma isolada no estabelecimento de um diagnóstico definitivo. Para tal, os profissionais de saúde devem utilizar os meios complementares de diagnóstico que se encontram disponíveis.

No que diz respeito a exames complementares disponíveis, destaca-se o teste de provocação específica como o exame de referência. Contudo, este exame não é amplamente usado uma vez que tem uma disponibilidade reduzida em contexto europeu. Em Portugal este é um meio complementar que ainda não

está disponível, o que torna a utilização combinada de outros exames disponíveis fundamental para a obtenção de um correto diagnóstico.

Quando se estabelece um diagnóstico definitivo, o trabalhador é classificado como portador de doença profissional e, conseqüentemente, estará ao abrigo da legislação que protege este grupo de doentes das conseqüências socioeconómicas inerentes à sua doença. Em geral, é uma patologia com alta taxa de morbidade, com apenas um terço dos trabalhadores a conseguirem remissão completa após afastamento da exposição ao agente nocivo.

Contudo, estas estatísticas podem ser melhoradas através da colaboração entre doente, sistema de saúde e entidade patronal de forma a proporcionar ao trabalhador condições para ser convenientemente tratado, nomeadamente no que toca a sua proteção do contacto com o agente causal. No entanto, verifica-se uma grande dificuldade por parte dos empregadores de pequenas empresas em realocarem os seus trabalhadores para funções que não os exponham a estes agentes o que obriga a utilização de equipamento de proteção ou até a utilização de terapêutica farmacológica de forma a minorar a sintomatologia. É, contudo, importante ressaltar que o tratamento farmacológico isolado não é suficiente para prevenir o agravamento da doença se não houver uma diminuição da exposição. A implementação de sistemas de prevenção desta doença ocupacional, nomeadamente programas de rastreio à semelhança do que já é realizado noutros países, resultaria numa diminuição muito significativa da incidência desta patologia e dos custos que lhe estão associados.

Bibliografia

1. Muñoz X, Cruz MJ, Bustamante V, Lopez-Campos JL, Barreiro E. Work-Related Asthma: Diagnosis and Prognosis of Immunological Occupational Asthma and Work-Exacerbated Asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2014; 24(6): 396-405.
2. Direção-Geral da Saúde (DGS) - Norma nº006/2018. Monitorização e Tratamento para o Controlo da Asma na Criança, no Adolescente e no Adulto. (<https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0062018-de-26022018.aspx>). (acesso em 2018/04/03).
3. Baur X, Posch A. Characterized allergens causing baker's asthma. *Allergy*. 1998; 53(6): 562-6.
4. Weichel M, Glaser AG, Ballmer-Weber BK, Schmid-Grendelmeier P, Cramer R. Wheat and maize thioredoxins: a novel cross-reactive cereal allergen family related to baker's asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 117(3): 676-81.
5. 2018 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. (<http://ginasthma.org/2018-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>). (acesso em 2018/04/07).
6. Vandenas O, Malo JL. Definitions and types of work-related asthma: a nosological approach. *Eur Respir J*. 2003; 21(1): 706-12.

7. Malo JL, Chan-Yeung M. Occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2001; 108(3): 317-28.
8. Bardana EJ Jr. Occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 121(2 Suppl): S408-11.
9. Tarlo SM. Update on work-exacerbated asthma. *Int J Occup Med Environ Health.* 2016; 29(3): 369-74.
10. Mapp CE, Boschetto P, Maestrelli P, Fabbri LM. Occupational Asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 172(3): 280-305.
11. 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.
12. Quirce S, Diaz-Perales A. Diagnosis and Management of Grain-Induced Asthma. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2013; 5(6): 348-56.
13. Brisman J. Baker's Asthma. *Occup Environ Med.* 2002; 59(7): 498-502.
14. Malo JL, Chan-Yeung M. Agents causing occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2009; 132(3): 545-50.
15. Houba R, Heederik D, Doekes G. Wheat sensitization and work-related symptoms in the baking industry are preventable. An epidemiologic study. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 158(5 Pt 1): 1499-503.

16. Tarlo SM, Balmes J, Balkissoon R, et al. Diagnosis and management of work-related asthma: American College Of Chest Physicians Consensus Statement. *Chest*. 2008; 134(3 Suppl): 1S-41S.
17. Vandenas O, Suojalehto H, Cullinan P. Diagnosing occupational asthma. *Clin Exp Allergy*. 2017; 47(1): 6-18.
18. Wiszniewska M, Walusiak-Skorupa J. Diagnosis and frequency of work-exacerbated asthma among bakers. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013; 111(5): 370-5.
19. Friedman-Jimenez G, Harrison D, Luo H. Occupational asthma and work-exacerbated asthma. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015; 36(3): 388-407.
20. Dykewicz MS. Occupational asthma: Current concepts in pathogenesis, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 123(3): 519-28.
21. Salcedo G, Quirce S, Diaz-Perales A. Wheat Allergens Associated With Baker's asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011; 21(2): 81-92.
22. Ordem dos Médicos - Manual de Boas Práticas Procedimentos diagnóstico/tratamento Imunoalergologia. (http://ordemosmedicos.pt/wp-content/uploads/2017/09/Imuno_Manual_Boas_Praticas_2011_2012.pdf) (acesso em 2018/03/30).

23. Sander I, Merget R, Degens PO, Goldscheid N, Brüning T, Raulf-Heimsoth M. Comparison of wheat and rye flour skin prick test solutions for diagnosis of baker's asthma. *Allergy*. 2004; 59(1): 95-8.
24. 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.
25. Cianferoni A. Wheat allergy: diagnosis and management. *J Asthma Allergy*. 2016; 9: 13-25.
26. Jares EJ, Baena-Cagnani CE, Gómez RM. Diagnosis of occupational asthma: an update. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2012; 12(3): 221-31.
27. Direção-Geral da Saúde (DGS) - Boas Práticas e Orientações para o Controlo da Asma no Adulto e na Criança - 2ª Edição. (<https://www.dgs.pt/documentos-e-publicacoes/boas-praticas-e-orientacoes-para-o-controlo-da-asma-no-adulto-e-na-crianca-2-edicao.aspx>). (acesso em 2018/03/30).
28. Direção-Geral da Saúde (DGS) - Orientação nº005/2016. Direção-Geral da Saúde. Especificações técnicas para a realização de espirometrias com qualidade em adultos, nos Cuidados de Saúde Primários. (<https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/orientacoes-e-circulares-informativas/orientacao-n-0052016-de-28092016.aspx>). (acesso em 2018/04/03).

29. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005; 26(2): 319-38.
30. Tarlo SM, Liss GM. Occupational asthma: an approach to diagnosis and management. *CMAJ*. 2003; 168(7): 867-71.
31. Moscato G, Pala G, Barnig C, et al. EAACI consensus statement for investigation of work-related asthma in non-specialized centres. *Allergy*. 2012; 67(4): 491-501.
32. Cockcroft DW, Murdock KY, Kirby J, Hargreave FE. Prediction of airway responsiveness to allergen from skin sensitivity to allergen and airway responsiveness to histamine. *Am Rev Respir Dis*. 1987; 135(1): 264-7.
33. Vandenas O, Dressel H, Wilken D, et al. Management of occupational asthma: cessation or reduction of exposure? A systematic review of available evidence. *Eur Respir J*. 2011; 38(4): 804-11.
34. Armentia A, Martin-Santos J, Quintero A, et al. Bakers' asthma: prevalence and evaluation of immunotherapy with a wheat flour extract. *Ann Allergy*. 1990; 65(4): 265-72.
35. Crivellaro M, Senna G, Marcer G, Passalacqua G. Immunological treatments for occupational allergy. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2013; 26(3): 579-84.
36. Olivieri M, Biscardo CA, Turri S, Perbellini L. Omalizumab in persistent severe baker's asthma. *Allergy*. 2008; 63(6): 790-1.

37. Tarlo SM, Liss GM. Prevention of occupational asthma. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2010; 10(4): 278-86.
38. Nicholson PJ, Cullinan P, Taylor AJ, Burge PS, Boyle C. Evidence based guidelines for the prevention, identification, and management of occupational asthma. *Occup Environ Med.* 2005; 62(5): 290-9.
39. Assembleia da República Portuguesa. Decreto Regulamentar nº 76/2007 de 17 de julho. (<https://dre.pt/application/file/636088>). (acesso em 2018/03/30)
40. Direção-Geral da Saúde (DGS) - Programa Nacional de Saúde Ocupacional. Informação Técnica nº9/2014 – Diagnóstico, conhecimento, prevenção e reparação da doença profissional. (<https://www.dgs.pt/saude-ocupacional/referenciais-tecnicos-e-normativos/informacoes-tecnicas/informacao-tecnica-n-92014-diagnostico-conhecimento-prevencao-e-reparacao-da-doenca-profissional.aspx>). (acesso em 2018/03/30).
41. Simonis B, Hölzel C, Stark U. Glucoamylase: a current allergen in the baking industry. *Allergo J Int.* 2014; 23(8): 269-73.
42. Baur X. A compendium of causative agents of occupational asthma. *J Occup Med Toxicol.* 2013; 8(1): 15.
43. Sander I, Rihs HP, Brüning T, Raulf M. A further wheat allergen for baker's asthma: Tri a 40. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 137(4): 1286.

44. Sander I, Raulf-Heimsoth M, Siethoff C, Lohaus C, Meyer HE, Baur X. Allergy to Aspergillus-derived enzymes in the baking industry: identification of beta-xylosidase from Aspergillus niger as a new allergen (Asp n 14). *J Allergy Clin Immunol*. 1998; 102(2): 256-64.
45. Merget R, Sander I, Raulf-Heimsoth M, Baur X. Baker's asthma due to xylanase and cellulase without sensitization to alpha-amylase and only weak sensitization to flour. *Int Arch Allergy Immunol*. 2001; 124(4): 502-5.
46. Moscato G, Pala G, Cullinan P, et al. EAACI Position Paper on assessment of cough in the workplace. *Allergy*. 2014; 69(3): 292-304.
47. Bittner C, Grassau B, Frenzel K, Baur X. Identification of wheat gliadins as an allergen family related to baker's asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 121(3): 744-9.
48. Dobashi K, Akiyama K, Usami A, et al. Japanese guidelines for occupational allergic diseases 2017. *Allergol Int*. 2017; 66(2): 265-80.
49. Tarlo SM, Lemiere C. Occupational Asthma. *N Engl J Med*. 2014; 370(7): 640-9.
50. Hox V, Steelant B, Fokkens W, Nemery B, Hellings PW. Occupational upper airway disease: how work affects the nose. *Allergy*. 2014; 69(3): 282-91.

51. Elms J, Fishwick D, Walker J, et al. Prevalence of sensitisation to cellulase and xylanase in bakery workers. *Occup Environ Med*. 2003; 60(10): 802-4.
52. Smith TA, Smith PW. Respiratory symptoms and sensitization in bread and cake bakers. *Occup Med (Lond)*. 1998; 48(5): 321-8.
53. Pralong JA, Cartier A. Review of Diagnostic Challenges in Occupational Asthma. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2017; 17(1): 1.
54. Lipińska-Ojrzanowska A, Wiszniewska M, Pas-Wyroślak A, Walusiak-Skorupa J. Sensitization to xylanolytic enzymes: an underestimated health hazard among bakers. *Occup Med (Lond)*. 2016; 66(5): 415-8.
55. Vandenas O, Suojalehto H, Aasen TB, et al. Specific inhalation challenge in the diagnosis of occupational asthma: consensus statement. *Eur Respir J*. 2014; 43(6): 1573-87.
56. Armentia A, Díaz-Perales A, Castrodeza J, Dueñas-Laita A, Palacin A, Fernández S. Why can patients with baker's asthma tolerate wheat flour ingestion? Is wheat pollen allergy relevant? *Allergol Immunopathol (Madrid)*. 2009; 37(4): 203-4.
57. Tan J, Bernstein JA. Occupational asthma: an overview. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2014; 14(5): 431.
58. Horne R. Compliance, Adherence, and Concordance - Implications for Asthma Treatment. *Chest*. 2006; 130(1): 65S-72S.

59. Brant A. Baker's asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2007; 7(2): 152-5.
60. Green BJ, Beezhold DH. Industrial fungal enzymes: an occupational allergen perspective. *J Allergy (Cairo)*. 2011; 2011: 682574.
61. 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. *Clin Exp Allergy*. 2015; 25(5): 352-7.
62. Howarth H, Schofield S, Cannon J, Jones M. Prevalence of cross-reactive carbohydrate determinants in UK bakers. *Clin Exp Allergy*. 2015; 45(10): 1613-5.