

ASMA OCUPACIONAL

M. GRAÇA CASTEL-BRANCO * - Porto - Portugal

RESUMO

A asma ocupacional, uma das manifestações das doenças pulmonares ocupacionais, é hoje um importante problema individual e sócio-económico. O clínico geral deve estar informado acerca da sua abordagem clínica e laboratorial. O autor refere os agentes responsáveis mais frequentes e revê a complexa fisiopatologia utilizando dois exemplos comuns, os isocianatos e a bissinose. Apresenta-se um protocolo de diagnóstico documentado com um caso clínico.

PALAVRAS CHAVE: asma ocupacional, isocianatos, bissinose, hiperreactividade brônquica.

SUMMARY

Occupational lung diseases include occupational asthma, a very important individual and socio-economic problem today. General practitioners must be informed about its clinical and laboratorial management. The author refers the most frequent ethiological agents and reviews the complex pathophysiology with two common examples, isocyanates and byssinosis. A protocol for the diagnosis is also presented, with a case report.

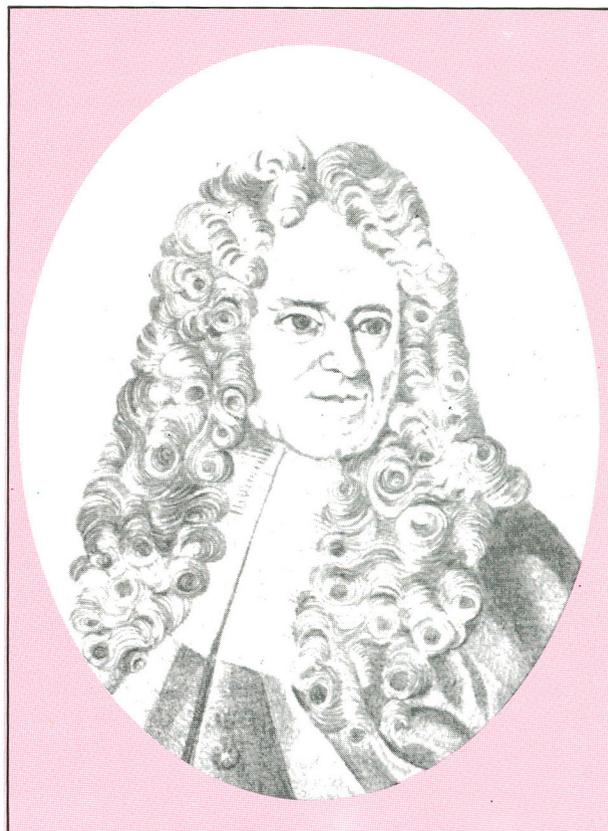
KEY WORDS: occupational asthma, isocyanates, byssinosis, bronchial hyperreactivity.

"DE MORBIS ARTIFICUM 1713 A CAIXA DE PANDORA"

Não se pode, nem se deve falar de Doenças Pulmonares Ocupacionais (D.P.O.) sem mencionar o primeiro tratado de "Doenças dos Trabalhadores" - De Morbis Artificum - publicado em 1713 por Bernardino Ramazzini muito justamente considerado o pai da Medicina Ocupacional.

* Assistente Hospitalar com o grau de Chefe de Serviço

Unidade de Imunoalergologia do H. S. João, Porto



BERNARDINO RAMAZZINI

(Desenho de Bo L. Larsson, reproduzido de "Footnotes on Allergy")

À história clínica proposta por Hipócrates, Ramazzini acrescenta uma pergunta à qual se prestava pouca atenção até ao momento: "Qual a sua profissão?". O desenvolvimento da Medicina do Trabalho só viria, no entanto, a verificar-se dois séculos depois com a Revolução Industrial. Desde então a lista de produtos ocupacionais agressivos para o pulmão não tem parado de crescer, o que levou Banaszak a compará-la à maldição da caixa de Pandora, que segundo a lenda mitológica grega, uma vez aberta, espalharia toda a espécie de desgraças e doenças no seio da humanidade.

As Doenças Pulmonares Ocupacionais incluem dois importantes quadros, a Asma Ocupacional e as Pneumonites de Hipersensibilidade, estas últimas também

designadas por Alveolites Alérgicas Extrínsecas pela escola francesa. Tomé Villar e colaboradores introduziram, no início dos anos 70, o termo "Granulomatoses Pulmonares Extrínsecas" para definir algumas situações de asma e pneumonite ocupacionais que evoluíam com a formação de granulomas contendo o material estranho inalado, quer no tecido pulmonar quer na mucosa brônquica.

O factor ou factores desencadeantes das duas entidades, asma e pneumonite, podem estar confinados ao ambiente de uma fábrica mas podem também ultrapassar as suas paredes; pode ser levado para casa no vestuário, no cabelo, na pele; os fumos e gases na atmosfera circundante de uma unidade industrial; o uso de produtos químicos e farmacêuticos podendo atingir não apenas os trabalhadores envolvidos na sua produção mas também a comunidade que os utiliza quer na agricultura, quer na medicina; a ocupação dos tempos livres (a doença dos criadores de aves, por ex.). Estes e outros factos levam-nos a preferir o termo "ocupacional" em vez de "profissional" que se revela de âmbito mais restrito.

A classificação das DPO envolve fundamentalmente quatro grandes grupos de agentes: 1) poeiras inorgânicas, fibrogénicas e não fibrogénicas, as chamadas pneumoconioses (a silicose, a asbestose); 2) poeiras orgânicas e compostos químicos, desencadeando asma e pneumonites de hipersensibilidade; 3) gases e fumos irritantes e 4) carcinogénios pulmonares de que os asbestos são o exemplo mais comum.

Conhecidos os agentes responsáveis uma pergunta se coloca de imediato: Que mecanismos fisiopatológicos estão subjacentes a esta patologia ocupacional?

Mecanismos imunológicos e não imunológicos parecem estar envolvidos. Se para determinadas formas

mecanismos não imunológicos e imunológicos. Nos primeiros, a asma resultaria ou do efeito irritativo do diisocianato de tolueno (DTI) sobre a mucosa brônquica, com a consequente inflamação e indução de hiperreactividade brônquica (HRB), ou de acções farmacológicas em que o DTI actuaria como bloqueador beta-adrenérgico, inibindo não só a acção estimuladora do agonista beta na produção de AMP cíclico, mas também da prostaglandina E_1 , possivelmente por inibição de receptores de membrana e sistemas enzimáticos celulares.

Em relação aos mecanismos imunológicos, um grande número de casos apresenta-se como asma clássica onde se identificam anticorpos de tipo IgE, sugerindo um mecanismo de hipersensibilidade imediata, o que levou a admitir que estes compostos pudessem funcionar como haptenos levando à estimulação da resposta humoral, hipótese, no entanto, ainda não confirmada.

Outro exemplo de complexidade dos mecanismos envolvidos na patologia ocupacional é a bissinose, asma ocupacional induzida pela poeira de algodão, tema que constitui uma das linhas de investigação a que a Unidade de Imunoalergologia do H. S. João se tem dedicado.

São propostos, como hipóteses etiopatogénicas desta doença, vários mecanismos:

1) efeito irritativo; 2) actividade constritora directa do músculo liso brônquico; 3) hipersensibilidade mediada por IgE; 4) libertação farmacológica da histamina; 5) mecanismo antigénio-anticorpo (reação pulmonar de tipo III, mecanismo de tipo III atípico e outros); 6) endotoxinas; 7) activação da via alterna do complemento.

Com a finalidade de explorar este último mecanismo, doseamos os níveis séricos da actividade hemolítica total e das fracções C_3 e C_4 em 34 casos de bissinose, diagnosticados de acordo com os critérios de Schilling, e em 20 controles, trabalhadores expostos mas sem doença, a quem se colheu sangue antes do início do primeiro turno da semana e no fim da mesma. Os resultados sugerem a responsabilidade da

activação do complemento na etiologia da bissinose. Em relação ao CH_{50} apenas os bissinóticos mostravam uma diminuição estatisticamente significativa, a fracção C_3 diminuía nos bissinóticos e nos controles, mas mais significativamente no primeiro grupo. As alterações de C_4 , com diminuição menos significativa de 2.^a para 6.^a feira, nos bissinóticos, levam-nos a pensar que activação do complemento pela via clássica também possa ter um papel, embora menos importante.

Feitas estas breves considerações sobre mecanismos fisiopatológicos, passarei a tratar aspectos mais práticos da Asma Ocupacional (AO), entidade a que a nossa Unidade tem prestado particular atenção dado o grande número de médicos e doentes que têm solicitado o nosso parecer.

**"MECANISMOS IMUNOLÓGICOS E NÃO
IMUNOLÓGICOS PARECEM ESTAR ENVOLVIDOS.
OS ISOCIANATOS. A BISSINOSE."**

de asma ocupacional, as reacções mediadas por IgE estão claramente estabelecidas e nas pneumonites de hipersensibilidade as reacções mediadas por imunocomplexos e por linfócitos T têm um papel preponderante, para um grande número de doenças ocupacionais mais de um mecanismo pode estar envolvido. Um exemplo desta última afirmação são as doenças pulmonares induzidas por isocianatos, um composto largamente utilizado em tintas acrílicas, vernizes e colas. A sua expressão clínica pode assumir três aspectos diferentes: asma, pneumonite de hipersensibilidade e outras formas de doença respiratória tais como bronquite crónica, pneumonias recorrentes, edema pulmonar, enfisema pulmonar. Investigação experimental e humana admite, no caso da asma por isocianatos, o envolvimento de

A prevalência da AO não está universalmente definida devido em parte á falta de estudos epidemiológicos em grande escala e por outro lado, o afastamento dos trabalhadores atingidos pela doença leva a valores de prevalência falsamente diminuídos. A abordagem multidisciplinar que este problema exige é também uma

longo das 24 horas, e sobretudo da semana de trabalho, são dados importantes que devem ser registados de preferência num questionário devidamente protocolado. Informações sobre o(s) agente(s) suspeito(s), a existência de outros trabalhadores afectados e os hábitos tabágicos devem ser referidos. O **Exame Físico** e a **Rafigrafia Pulmonar** podem ser normais ou estar

incaracteristicamente alterados.

O indivíduo com suspeita de AO deve ser sempre enviado a um centro com experiência e devidamente equipado para dar seguimento ao estudo destes casos.

Na nossa Unidade, para além

da utilização de um protocolo que inclui um registo exaustivo de todos os dados da história clínica considerados relevantes, o doente é sujeito a um **Estudo Imunológico** que, para além dos pedidos analíticos de rotina, inclui a realização de provas cutâneas para a pesquisa de hipersensibilidade a inalantes comuns e às substâncias

"A PREVALÊNCIA DA AO NÃO ESTÁ UNIVERSALMENTE DEFINIDA. DUZENTOS AGENTES RESPONSÁVEIS ESTÃO IDENTIFICADOS."

dificuldade já que envolve disponibilidade de tempo, material humano, técnico e financeiro, nem sempre fáceis de obter.

Números conhecidos são os dos Estados Unidos, onde a prevalência da asma em geral atinge os 10 milhões de pessoas (5% da população). Calcula-se que 2% destes casos têm origem ocupacional. Em algumas zonas do Japão a prevalência atinge os 15%. Vários factores influenciam estes números: o tipo de ocupação, o posto de trabalho, a área geográfica, factores económicos, etc. A influência do posto de trabalho

pode ser exemplificada num estudo epidemiológico sobre bissinose por nós efectuado em 3 fábricas do Norte do País, onde a prevalência da doença nas cárdas (24,2%) atinge números muito superiores aos encontrados nas outras secções (10,6% nos batedores, 4% na fiação, 1,7% nas bobinadeiras). Na bissinose o tipo de algodão usado também influencia a prevalência e isso foi-nos referido pelos cardadores que notavam diferença quando usavam algodão egípcio ou moçambicano.

Cerca de 200 agentes responsáveis por asma ocupacional foram identificados, incluindo agentes de origem animal (proteínas animais e bacterianas, enzimas usadas na manufactura de detergentes), vegetal (bissinose, poeiras de madeira, poeiras de grãos e farinha de cereais), química (sais de platínio, resinas epoxi usadas na indústria de plásticos) e poliuretanos (DTI - usado na manufactura de espumas, borrachas e tintas em spray).

A suspeita de AO é sempre levantada por uma **História Clínica** minuciosa com especial relevo para os aspectos profissionais. A referência a profissões anteriores, postos de trabalho ocupados e o tempo de permanência nos mesmos, o início da profissão actual, o início dos sintomas, a influência dos períodos de afastamento, curtos ou prolongados, na sintomatologia, a sua evolução ao

"A SUSPEITA DE AO É SEMPRE LEVANTADA POR UMA HISTÓRIA CLÍNICA MINUCIOSA COM ESPECIAL RELEVO PARA OS ASPECTOS PROFISSIONAIS."

suspeitas, utilizando-se extractos comerciais ou preparados no laboratório e quando possível a determinação da IgE específica (RAST) para o alérgeno em causa. A atopia parece favorecer o estabelecimento da doença em algumas profissões, daí o interesse em reunir os dados para a sua definição.

O **Estudo da Função Pulmonar** pode revelar-se normal, não excluindo a hipótese de AO, já que é muito frequente nesta entidade o aparecimento de sintomas tardios, por exemplo no período nocturno já com o indivíduo fora do ambiente ocupacional. Valores da relação VEMS/ /CV inferiores a 70% indicam obstrução generalizada das vias aéreas e uma prova de reversibilidade brônquica com um agonista beta, demonstrando uma subida do VEMS igual ou superior a 15% consubstancia o diagnóstico de

"QUANDO NÃO É POSSÍVEL REALIZAR O TESTE DE PROVOCAÇÃO INALATÓRIA ESPECÍFICA, A DEMONSTRAÇÃO DE HRB INESPECÍFICA, EM PERÍODO ACTIVO E DE AFASTAMENTO AJUDA AO DIAGNÓSTICO."

asma. Variações do VEMS ou DEMI iguais ou superiores a 10%, antes e após o trabalho e no período nocturno são muito sugestivas de doença ocupacional. Estudos seriados

da função pulmonar anuais permitem identificar declínio dos valores funcionais.

Quando é possível simular no laboratório as condições do ambiente profissional realiza-se um **Teste de Provocação Inalatória Específica** pela técnica de Pepys e Hutchcroft, pedindo ao doente para manipular a poeira suspeita de um tabuleiro para outro. A positividade deste teste (queda de VEMS $\geq 20\%$) é suficiente para confirmar o diagnóstico e dispensa as provas de pesquisa de hiperreactividade brônquica inespecífica. Como exemplo desta situação referimos o caso de um homem de 35 anos, préviamente saudável, não atópico, com asma imediata e tardia, iniciada 3 meses após exposição a farinha de soja. Em período assintomático foi sujeito a provocação brônquica específica, simulando as condições de trabalho: reacção imediata e violenta de rinite, conjuntivite e asma, com valores espirométricos muito baixos. Três horas mais tarde, é evidente melhoria clínica e valores espirométricos quase normais. Seis horas depois instala-se nova crise de asma e queda de valores funcionais. Dez meses após o afastamento do trabalho uma nova provocação específica dá resultados idênticos.

Quando não é possível realizar o teste de provocação específica, a demonstração da existência de **Hiperreactividade Brônquica Inespecífica** (com histamina, metacolina ou água destilada nebulizada ultrassonicamente), em período activo e de afastamento, ajuda ao diagnóstico. Foi o caso numa mulher de 42 anos, química, trabalhando numa fábrica de espumas, exposta a produtos químicos que incluíam isocianatos, há cerca de 10 anos. Cinco anos depois de iniciar esta actividade desenvolve asma. Recorre à consulta 4 anos após o início dos sintomas, solicitando um relatório para reforma. É sujeita a um teste de pesquisa de HRB, com água destilada, em período activo, com resultado positivo. Afastada durante um mês do ambiente profissional e mantendo a medicação que já fazia anteriormente, é sujeita a novo teste, com resultado negativo, demonstrando o carácter reversível da HRB desencadeada por aqueles compostos químicos.

Uma queda de 20% ou mais do valor basal do VEMS é necessária para que estes testes sejam considerados positivos.

O estudo de um caso clínico de asma ocupacional induzida pela madeira de samba, demonstra bem a importância da aplicação do protocolo acabado de enunciar. Trata-se de um homem de 38 anos que começou por apresentar rinite, prurido ocular e sensação de aperto torácico, cerca de 15 minutos após a entrada no local de trabalho (uma fábrica de construção de caravanas que

"UM CASO CLÍNICO DE ASMA OCUPACIONAL INDUZIDA PELA MADEIRA DE SAMBA."

recentemente iniciara a aplicação de madeira de samba). Posteriormente manifestou-se asma imediata e nocturna. O teste de provocação específica com poeira de madeira de samba desencadeou reacção brônquica dupla. A provocação com água destilada fora negativa em fase de afastamento do ambiente profissional, mas tornara-se positiva 48 horas após provocação específica. Na sequência da avaliação deste caso o estudo epidemiológico em 70 trabalhadores igualmente expostos, realizado posteriormente, não detectou asma profissional em nenhum outro trabalhador. Apenas no caso referido se observou resposta cutânea para os extractos de samba e a presença de IgE específica (RAST classe 2, 1,8 PRU/ml).

Concluiu-se que a exposição á madeira de samba pode causar asma imediata e tardia, de baixa prevalência, sendo a HRB resultante da exposição ocupacional e estando envolvido um mecanismo imunológico de tipo I.

Para o clínico envolvido em casos de AO é muito importante ter presente a forma de distinguir esta entidade da pneumonite de hipersensibilidade (PH). Ambas têm como agentes causadores poeiras orgânicas e compostos químicos. Nos mecanismos fisiopatológicos o anticorpo detectado em alguns casos de AO é a IgE enquanto nas PH uma hipersensibilidade tipo III e o envolvimento da imu-

" PARA O CLÍNICO É MUITO IMPORTANTE TER PRESENTE A FORMA DE DISTINGUIR A AO DA PH."

nidade celular são os marcadores da doença. Uma reacção sistémica não, é frequente na AO, ao contrário do que se passa nas PH. A radiologia aparece habitualmente alterada nestas últimas situações. O tipo de resposta pulmonar nas AO e de manifestação imediata e/ou tardia, enquanto nas PH se apresenta com dispneia de instalação tardia. Na terapêutica, o afastamento é primordial pois pode resolver as duas situações e do ponto de vista farmacológico apenas nas PH os corticosteróides estão por vezes indicados. Elemento de diagnóstico indispensável nesta patologia é o lavado broncoalveolar que permite o estudo das populações celulares linfocitárias, caracteristicamente aumentadas em relação a indivíduos não expostos, com distribuição e actividade particular no líquido do lavado e não na circulação, o que sugere a participação de mecanismos de imunorregulação locais. Este estudo celular conjugado com outros estudos imunológicos do lavado pode estabelecer o diagnóstico.

Concluimos esta informação com um esquema adaptado de um artigo de Brooks que transmite uma visão

da dificuldade de diagnóstico das DPO (Figura. 1) A variabilidade dos parâmetros clínicos, imunológicos, de função pulmonar e de reactividade das vias aéreas não permite muitas vezes um diagnóstico conclusivo. Quando todas as informações são positivas o diagnóstico de doença ocupacional não é difícil, mas isto ocorre numa pequena percentagem de casos.

Para além de medidas terapêuticas de índole farmacológica que se aplicam a todos os casos de asma ocupacional ou não, nunca é de mais realçar a importância

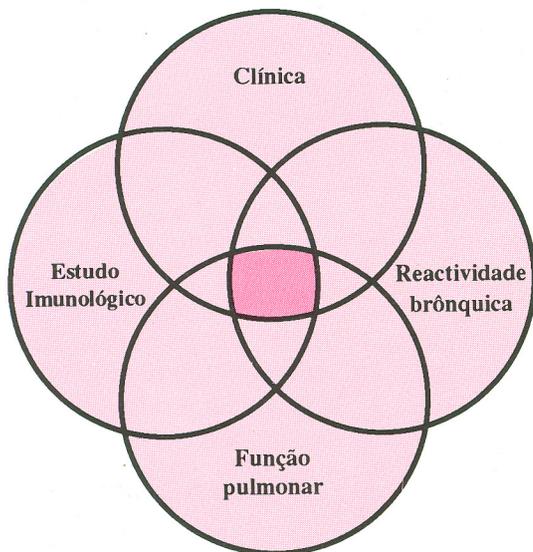


FIG. 1

prioritária das medidas de afastamento precoce dos indivíduos susceptíveis ao seu ambiente ocupacional e do controle de poeiras e da poluição ambiental de um modo geral, na prevenção destas doenças.

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

- Villar TG, Àvila RG: Granulomatoses pulmonares de causa inalatória. Lisboa, 1976.
- Parkes WR: Byssinosis. In: Parkes WR, ed. *Occupational Lung Diseases*. London, Butterworths, 435-453, 1982.
- Brooks SM: The evaluation of occupational airways disease in the laboratory and workplace. *J Allergy Clin Immunol* 70: 56-66, 1982.
- Occupational Respiratory Allergy. Clinics in Immunology and Allergy, vol 4, n.º 1, Fevereiro 1984.
- Azevedo M, Castel-Branco MG, Oliveira JF et al.: Bissinose e outros sintomas respiratórios nos trabalhadores de uma fábrica de algodão do norte de Portugal. *O Médico* 111: 674, 1984.
- Finks JN: Hypersensitivity pneumonitis. *J Allergy Clin Immunol* 74: 1-9, 1984.
- Brooks SM: Occupational Asthma. In: Weiss EB, Segal MS, Stein M, eds. *Bronchial Asthma*. Boston: Little Brown e Co., 461-493, 1985.
- Azevedo M, Castel-Branco MG, Delgado L et al: Asma ocupacional induzida pela madeira de samba. Um caso clínico, estudo epidemiológico e imunológico. *Arquivos de Medicina*, vol II n.º 2: 167-172, 1988.
- Chan-Yeung M: Occupational asthma update. *Chest* 93: 407-411, 1988.
- Guidelines for the diagnosis and evolution of occupational lung disease. In: Bernstein DI, ed. *J Allergy Clin Immunol* 84, n.º 5 part 2, 1989.
- Salvaggio JE: The impact of allergy and immunology on one expanding industrial environment. *J Allergy Clin Immunol* 85:689-699, 1990.
- Cockcroft DW: Occupational asthma. *Ann Allergy* 65: 169-175, 1990.