

Rinite ocupacional: Dificuldades no diagnóstico e enquadramento epidemiológico

Occupational rhinitis: Diagnostic and epidemiological problems

Rev Port Imunoalergologia 2008; 16 (1): 7-27

Graça Loureiro

Assistente Hospitalar de Imunoalergologia. Serviço de Imunoalergologia, Hospitais da Universidade de Coimbra / *Specialist, Allergy and Clinical Immunology Unit, Hospitais da Universidade de Coimbra*

RESUMO

Apesar de cada indivíduo despender uma grande porção de tempo no seu local de trabalho, a real incidência das doenças ocupacionais não é conhecida. A rinite ocupacional (RO) é bem reconhecida por clínicos que se dedicam à temática das doenças ocupacionais e da rinite em geral. No entanto, a RO tem sido pouco documentada na literatura. Escasseiam os dados epidemiológicos e os critérios de abordagem diagnóstica e terapêutica, quer sob o ponto de vista clínico, quer sob o ponto de vista investigacional, não estão definidos de forma consensual. Neste texto de revisão da literatura, pretende-se focar aspectos como a definição, classificação, agentes etiológicos, abordagens diagnóstica e terapêutica da RO. Salienta-se a necessidade de esclarecer a globalidade do enquadramento clínico-legal da RO, particularmente a relevância da precocidade do diagnóstico e implementação de medidas de prevenção e eventuais consequências na história natural da doença respiratória ocupacional.

Palavras-chave: Agentes ocupacionais, asma, doença ocupacional, rinite, rinite alérgica, rinite irritativa.

SUMMARY

The real incidence and prevalence of occupational disease is not known. Occupational disease has been recognized by physicians and epidemiologists. However, there are a few publications about occupational rhinitis (OR). In this review, the definition, etiological agents, classification and diagnostic and therapeutic approaches of OR will be focused. The global impact of OR, concerning clinical and legal aspects, will be discussed.

Key-words: Asthma, allergic rhinitis, irritative rhinitis, occupational agents, occupational disease, rhinitis.

INTRODUÇÃO

As doenças ocupacionais resultam de exposição a substâncias presentes no ambiente laboral, designadamente químicos e produtos biológicos. A exposição inalatória acarreta uma eventual agressão das mucosas nasal, orofaríngea e brônquica, implicando alterações inflamatórias. As doenças respiratórias ocupacionais do foro pneumológico têm sido as mais reportadas, atendendo à repercussão na função respiratória e a condicionalismos de morbidade e mortalidade. Comparativamente à asma ocupacional (AO), a rinite ocupacional (RO) tem sido menos documentada¹. Aliás, textos clássicos de medicina ocupacional^{2,3} não mencionam RO. Até há cerca de 15 anos, a referência a RO restringia-se a casos clínicos⁴⁻⁶. Baseado no Registo Finlandês de Doenças Profissionais, o número de casos notificados por ano é de 300 a 350⁷, enquanto em França têm sido notificados 150 a 175 casos de RO/ano⁸, reconhecendo-se, deste modo, o impacto crescente da RO. A prevalência de RO na população geral não foi objecto de estudos publicados⁹.

Na última década, têm sido reportados casos de RO e demonstrados os agentes implicados e mecanismos patogénicos envolvidos. Admite-se que a globalidade do enquadramento clínico-legal da RO não esteja no entanto esclarecida, particularmente a relevância da precocidade do diagnóstico e a implementação de medidas de prevenção, bem como eventuais consequências na história natural da RO e da AO. Apesar de cada indivíduo despende uma grande porção de tempo no seu local de trabalho, a real incidência das doenças ocupacionais não é conhecida. Muitas vezes, a relutância do doente em se manifestar determina o insucesso diagnóstico e a insuficiência das notificações.

Neste texto de revisão da literatura, pretende-se focar aspectos como a definição, classificação, agentes etiológicos e abordagens diagnóstica e terapêutica da RO.

RINITE OCUPACIONAL: DIFICULDADES NA DEFINIÇÃO

É bem reconhecido que os sintomas que caracterizam a rinite são o prurido nasal, os estertores, a rinorreia e a obstrução nasal, que pode condicionar insuficiência respiratória nasal (IRN). E quando resultam de exposição a agentes etiológicos presentes no ambiente laboral traduzem uma RO. No entanto, a definição de RO não está consensualmente estabelecida, pois não estão esclarecidos critérios para a sua definição. De facto, a definição de RO, tal como descrita na literatura, não reflecte a dimensão da doença e a ausência de critérios consensuais tem implicações clínicas, epidemiológicas e médico-legais relevantes.

A respeito da rinite alérgica (RA), consensos recentes (*Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*, ARIA)¹⁰ foram estabelecidos para a definição e abordagens diagnóstica e terapêutica. A RA foi definida como doença inflamatória crónica da mucosa nasal, induzida imunologicamente por alérgeno e caracterizada pelos quatro sintomas cardinais referidos. O documento inclui referência a agentes etiológicos ocupacionais de RA, pelo que poderíamos inferir a definição de RO. De facto, o registo finlandês de doenças ocupacionais¹¹, estabelecido pelo *Finnish Institute of Occupational Health* em 1964, utiliza como critérios diagnósticos a presença de sintomas nasais relacionados com exposição ocupacional, a sensibilização a agente presente no ambiente laboral, a resposta positiva à prova de provocação nasal específica e a exclusão de outras causas de rinite. Também a Comissão Europeia¹² exclui formas de RO causadas por agentes de baixo peso molecular, pelo facto de não se documentar nestes casos sensibilização imunológica subjacente. No entanto, é bem reconhecido que a RO também pode ser induzida por agentes irritativos, estando envolvidos mecanismos não imunológicos, que contudo não têm sido considerados em diversos sistemas de notificação de doenças ocupacionais.

Analisando os dados publicados, diversos autores reportam-se à definição do *International Consensus Report (ICR)*¹³ que, numa reunião de consensos em 1994,

estabeleceu que a rinite é uma “doença inflamatória da mucosa nasal, caracterizada pela presença de pelo menos dois dos seguintes sintomas: obstrução nasal, rinorreia, esternutos e prurido, por período > 1 h na maioria dos dias” e, quando causada por agente presente no local de trabalho, constituiria a RO. Alguns autores¹⁴⁻¹⁷ definem RO na presença de qualquer sintoma de rinite relacionado com actividade laboral. Storaas *et al.*¹⁸ observaram, numa população de padeiros, que a prevalência de RO era de 24%, quando utilizada a definição do ICR e de 42% quando utilizada a definição de pelo menos um sintoma, documentando a necessidade de estabelecer critérios para a definição de RO. Castano *et al.*¹⁹ questionam, inclusivamente, a necessidade de estabelecer critérios para a definição de rinite, como condicionante da definição de RO. De facto, Wang *et al.*²⁰, num estudo epidemiológico transversal de prevalência de rinite, verificou que a prevalência de rinite diferia de acordo com critérios de definição de rinite. Assim, encontrou prevalências decrescentes, designadamente 25,5%, 13,1%, 6,5% e 3%, quando o diagnóstico de rinite era baseado em apenas um, dois, três ou quatro sintomas nasais, respectivamente.

Outro aspecto clínico a ser considerado refere-se a outras formas de apresentação clínica, designadamente epistaxis, crostas e alterações do olfacto, frequentemente reportadas pelos trabalhadores²¹ como estando relacionadas com a exposição laboral. Classicamente (ICR), e também de acordo com os consensos recentes (ARIA), este tipo de manifestações clínicas não corresponde a rinite, pelo que teriam que ser excluídas e não consideradas formas de RO. No entanto, a classificação de RO proposta por Bardana²², e defendida por outros autores (Castano e Thériault²³, Slavin²⁴), inclui formas incomodativas, irritativas e corrosivas, além das formas alérgicas. Deste modo, as definições que têm vindo a ser assumidas são restritas e, conseqüentemente, insuficientes para uma correcta caracterização da RO nas suas vertentes da prática clínica e investigacional. Castano e Thériault²³ definem RO como “formas de rinite caracterizadas por sintomas intermitentes, por vezes permanentes, de limitação do

fluxo nasal, devido a causas e condições atribuíveis ao ambiente laboral”, incluindo assim RO não exclusivamente alérgicas.

Atendendo à disparidade de critérios expostos e comparando com a definição de AO, a definição mais abrangente, que se admite como mais completa, corresponderá ao quadro clínico caracterizado pela recorrência de crises que se sucedem em contexto ocupacional (e alívio durante o fim-de-semana e férias), condicionado por exposição laboral a agentes imunogénicos e/ou irritativos, independentemente do mecanismo (imunológico ou não imunológico) subjacente^{14,17,23,24}.

ETIOPATOGENIA

Agentes etiológicos

Estão identificadas cerca de 500 000 substâncias presentes no ambiente laboral e cerca de 400 têm potencial de induzir doenças ocupacionais^{25,26}, sendo identificadas pela sua capacidade de alergenicidade ou toxicidade. A enumeração dos agentes ocupacionais está em permanente actualização, podendo ser consultada em www.asmanet.com. Para muitas substâncias estão também definidos os valores limites de exposição (VLE) a que os trabalhadores podem estar expostos, para os quais não são conhecidas manifestações clínicas, bem como o limite máximo de exposição no local de trabalho (o qual corresponde à concentração máxima a que o trabalhador pode estar exposto – VLE). Alguns agentes ocupacionais²⁶ são sensibilizantes, sendo obrigatória a sua rotulagem com as designações R 42 (“pode causar sensibilização por inalação”) e R 43 (“pode causar sensibilização por contacto cutâneo”), de acordo com normas europeias.

Classificam-se, de acordo com o peso molecular, em *High molecular weight* (HMW) e *Low molecular weight* (LMW)^{25,27} (Quadro I). Os agentes HMW são geralmente proteicos e têm origem biológica, como por exemplo as plantas, os cereais, as gomas vegetais, o *psilium*, o látex, os epitélios de animais ou as enzimas. Os agentes LMW são

Quadro I. Agentes reconhecidos e profissões implicadas nas doenças profissionais

Agente	Profissão
HMW	
• Epitélios animais	<ul style="list-style-type: none"> • Laboratório de investigação • Produção agropecuária • Veterinários
• Ácaros	<ul style="list-style-type: none"> • Laboratório de investigação • Produção agropecuária, • Jardinagem e hortofloricultura • Indústria alimentar • Trabalhadores em celeiros e silos
<ul style="list-style-type: none"> • Enzimas <ul style="list-style-type: none"> – Papaína – α-amilase – lactase – protease – lipase – celulase – carboxidase 	<ul style="list-style-type: none"> • Indústria farmacêutica • Indústria alimentar (panificação) • Indústria de detergentes
• Cereais	• Trabalhadores em celeiros e silos
• Farinhas	• Indústria da panificação
• Látex	<ul style="list-style-type: none"> • Técnicos de saúde • Produção de luvas de látex, material médico-cirúrgico, preservativos, componentes para calçado (solas).
• Peixes e mariscos	• Indústria alimentar
• Gomas vegetais	<ul style="list-style-type: none"> • Indústria alimentar • Indústria de carpetes • Indústria de material eléctrico/electrónica
• Fármacos: <i>psyllium</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Indústria farmacêutica • Técnicos de saúde
LMW	
• Isocianatos	<ul style="list-style-type: none"> • Pintores à pistola • Produção poliuretano/plásticos • Fundições
• Anidridos	<ul style="list-style-type: none"> • Produção resina epoxi, vernizes, tintas • Produção de material eléctrico/electrónico
• Poeiras/fibras de algodão	• Indústria têxtil
<ul style="list-style-type: none"> • Metais: <ul style="list-style-type: none"> • Platina • Crómio • Níquel • Cobalto 	<ul style="list-style-type: none"> • Refinarias • Indústria metalúrgica • Indústria metalomecânica • Soldadores • Indústria de material eléctrico/electrónica
• Madeiras	<ul style="list-style-type: none"> • Madeiros • Carpinteiros • Mobiliário
• Fármacos: (cefalosporinas, macrólidos, isoniazida, citostáticos)	<ul style="list-style-type: none"> • Indústria farmacêutica • Trabalhadores da saúde (manipuladores)
• Persulfatos	<ul style="list-style-type: none"> • Cabeleireiros • Produção de persulfatos

substâncias inorgânicas e podem funcionar como haptenos. Salientam-se os isocianatos, os anidridos ácidos, os sais metálicos, os persulfatos, as madeiras, os fármacos, os desinfetantes, as tintas, o formaldeído e os acrilatos.

De acordo com a análise de dados publicados na literatura, estão reconhecidas profissões mais frequentemente implicadas na RO, bem como os agentes ocupacionais envolvidos em cada uma delas (Quadro 2). Baseado no registo dos sistemas de notificação de doenças ocupacionais, designadamente na Finlândia^{7,11} e em França⁸, são reportadas prevalências de RO para determinadas profissões, bem como prevalência de agentes implicados (Quadro 3).

Mecanismos patogénicos

Em termos gerais, uma exposição intermitente poderá provocar uma reacção imunológica, enquanto uma exposição súbita a altas concentrações será responsável por induzir lesões tóxicas. Os efeitos da exposição prolongada a doses baixas de químicos permanecem por definir, pois não há suficientes dados publicados para sugerir que tal exposição condicione rinite crónica²⁸.

Quadro 2. Profissões mais frequentemente implicadas na RO e respectivos agentes ocupacionais envolvidos

Profissão	Agentes envolvidos
Profissionais de saúde	Látex Fármacos
Cabeleireiros	Agentes biológicos: • “caspa” humana • <i>P. ovale</i> Agentes inorgânicos: • Persulfatos • Tioglicolato de amónio • Outros constituintes de tintas, lacas, champôs
Padeiros	Farinhas Enzimas Ácaros de armazenamento
Agropecuária	Epitélios animais Forragens e rações Cereais Ácaros
Indústria eléctrica	Anidridos, metais (pelos processos de soldadura)
Indústria têxtil	Fibras e poeiras têxteis Formaldeído Tintas de coloração das fibras
Madeireiros/ carpinteiros	Poeiras de madeiras Fungos

Quadro 3. Prevalência de alguns agentes etiológicos e profissões implicados nos casos de RO notificados (de acordo com registo finlandês e francês)

	Finlândia (1986-1991)	(%)	França (1999-2003)	(%)
Agentes	Epitélios animais	41,2	Farinhas	27,0
	Farinhas	23,7	Persulfatos	17,0
	Poeiras de madeira	4,5	Látex	13,0
	Fibras têxteis	3,7	Ácaros	12,0
	Anidridos	2,8	Aldeídos	6,0
	Ácaros de armazenamento	2,7	Amónio quaternário	5,8
	Formaldeído	2,0	Poeiras de madeira	4,0
	Produtos de cabeleireiro	1,9	Aminas	3,0
				Isocianatos
Profissões	Agricultores	38	Padeiros	26
	Padeiros	9	Cabeleireiros	23
	Produção pecuária	6	Profissionais de saúde	15
	Madeireiros	3		
	Indústria têxtil	2		
	Indústria eléctrica	2		
	Cozinheiros	4		
	Cabeleireiros	1		
	Limpezas	2		
	Outros	32		

A exposição inalatória a substâncias presentes no ambiente laboral acarreta uma agressão da mucosa nasal, implicando alterações inflamatórias e hiperreactividade nasal. Dependendo do agente, intensidade e duração da exposição e susceptibilidade individual, pode evoluir para RO²⁷. Diferentes mecanismos podem estar envolvidos na patogénese da RO, designadamente mecanismos imunológicos, que caracterizam a RO alérgica, e mecanismos não imunológicos, implicados noutras formas de RO (Classificação da RO e Quadro 4). Por exemplo, os agentes LMW requerem menor tempo de exposição para sensibilização e têm menor período de latência do que os agentes HMW²⁹.

Têm sido identificados **factores de risco para RO** (Quadro 5). A susceptibilidade genética, a atopia, a exposição (particularmente duração e intensidade) e o tabagismo parecem constituir os principais determinantes de sensibilização e RO¹⁴.

A **exposição** pode ser quantificada pela duração e intensidade. A duração de exposição (expressa em número de anos de actividade laboral) é utilizada em vários estudos epidemiológicos. A intensidade de exposição determina-se pela quantificação da substância no ambiente laboral (concentração); no entanto, pode ser estimada através da descrição da actividade ou pelo número de horas semanal de exposição específica. Baur *et al.*³⁰ e Si-

Quadro 4. Mecanismos patogénicos da RO

Mecanismo imunopatogénico		Exemplos
Imunológico	Mediado por IgE	<ul style="list-style-type: none"> • HMW: proteínas de origem animal ou vegetal, enzimas biológicas, látex • LMW-hapteno: Sais de platina, anidrido trimelítico e ftálico
	Não mediado por IgE	
Não imunológico	Acção irritativa	Exposição crónica a substâncias irritativas, com consequente lesão do epitélio
		Síndrome de disfunção reactiva das vias aéreas: exposição accidental
		Ácidos, amónia, solventes
		Vapores e gases (exemplo: dióxido sulfúrico)

Quadro 5. Factores de risco de RO

		Nível para sensibilização	Nível para RO
Exposição	Farinhas (padeiros)	0,5 a 1 mg/m ³	>1 mg/m ³
	Indústria têxtil	30 mg/m ³	
	Enzimas	1 ng/m ³	
	Látex	0,5 ng/m ³	
Atopia Tabagismo Idade Sexo		Resultados inconsistentes	

racusa *et al.*¹⁴, reviram os dados publicados sobre a relação entre a exposição e a sensibilização e RO. Alguns estudos³¹⁻³³ documentam a relação entre exposição a animais de laboratório e RO, enquanto outros^{34,35} apenas documentam a relação entre exposição e sensibilização. Neste grupo laboral, 30% dos trabalhadores estão sensibilizados²⁴. Entre veterinários, a exposição a animais por períodos superiores a 10 anos parece constituir factor de risco para RO e/ou AO³⁶. Na indústria têxtil, o risco relativo para RO duplica para concentrações de poeiras têxteis $\geq 30\text{mg}/\text{m}^3$ e triplica para concentrações $\geq 50\text{-}60\text{mg}/\text{m}^3$ ³⁷. Na indústria da panificação, a exposição a poeiras de farinha correlaciona-se com sensibilização e RO, como documentado por vários autores^{38,39}. Também em padeiros, Heederik e Houba⁴⁰ demonstraram que níveis de poeiras de farinhas $\geq 0,5\text{-}1\text{mg}/\text{m}^3$ se relacionam com sensibilização, enquanto Brisman⁴¹ relaciona níveis de exposição com a sintomatologia: $>1\text{mg}/\text{m}^3$ risco para RO e $>3\text{mg}/\text{m}^3$ risco para AO. Também têm sido reportados níveis necessários para induzir sensibilização relativamente a látex ($0,5\text{ng}/\text{m}^3$)^{42,43} e enzimas ($1\text{ng}/\text{m}^3$)¹⁴.

Em trabalhadores expostos a LMW, a exposição e a RO não foram associadas, ainda que tenha sido referida uma correlação entre a exposição e a sensibilização em trabalhadores expostos a anidridos⁴⁴, platina⁴⁵ e tintas⁴⁶. Os isocianatos podem induzir RO irritativa ou RO mediada por IgE em trabalhadores sensibilizados^{14,24}. O principal factor de risco identificado é o nível de exposição. Um estudo demonstrou a associação entre os níveis de exposição a crómio e a gravidade de lesões da mucosa nasal (RO corrosiva), designadamente erosão, ulceração e perfuração septal⁴⁷.

Trabalhadores expostos a poeira do papel reportam sintomatologia nasal, designadamente obstrução nasal, crostas e hiposmia. Níveis de concentração entre 0,5 e $10\text{mg}/\text{m}^3$ de poeira do papel foram relacionados com diminuição da *clearance* mucociliar⁴⁸.

A **atopia** é um factor de risco reconhecido para AO e a associação entre atopia e sensibilização a agentes ocupacionais HMW tem sido referida. No entanto, a

relação entre atopia e RO induzida por HMW é controversa, tendo sido referida em apenas dois estudos envolvendo trabalhadores de laboratório^{49,50}. Quanto à relação entre atopia e RO induzida por agentes LMW, os resultados são inconsistentes, não parecendo haver relação.

O **tabagismo** tem sido assumido como factor de risco para doenças ocupacionais; no entanto, o efeito do tabagismo na RO está mal esclarecido. O tabagismo foi relacionado com sensibilização ocupacional em trabalhadores da indústria do café, indústria dos detergentes, refinarias de platina e produtores de tintas^{9,14}. No entanto, não se encontrou qualquer associação entre tabagismo e RO em trabalhadores de laboratório, trabalhadores expostos a látex, trabalhadores em celeiros e produtores de *psilium*¹⁴.

Na indústria da panificação, os resultados são contraditórios porque há autores⁵¹ que demonstram, enquanto outros^{32,39} negam, a associação entre tabagismo e sensibilização ocupacional. Num estudo recente⁵², demonstrou-se um risco moderado, mas com significado estatístico, de rinite em trabalhadores fumadores, particularmente em trabalhadores expostos a fumos de combustão, poeiras de papel e produtos de limpeza.

Outros factores de risco têm sido analisados. Por exemplo, entre cabeleireiras sensibilizadas e não sensibilizadas, o período de exposição a persulfatos é o mesmo, o que sugere que a susceptibilidade individual é um factor predominante⁵³. A idade é outro factor analisado, com um pico de incidência aos 25-29 anos, no sexo masculino, e um pico aos 40-44, no sexo feminino, observando-se um decréscimo progressivo depois dos 45 anos⁵⁴. Também baseado no registo finlandês, observa-se um predomínio do sexo feminino (60%), não observado no registo francês⁹.

Em resumo, enquanto para a AO estão bem definidos os factores de risco, em que a exposição é um factor causal, a atopia e a predisposição genética são factores predisponentes, e o tabagismo é factor contributivo, relativamente à RO, a exposição parece ser o factor de

Quadro 6. Actividades profissionais com maior risco relativo de RO, de acordo com notificações do Registo Finlandês de Doenças Profissionais⁵⁴

	RR	IC 95%
Preparação de peles de agasalho	30,0	12,0-74,0
Padeiros	22,0	17,0-29,0
Criação de animais	22,0	5,5-89,0
Processamento de alimentos	13,0	4,8-35,0
Veterinários	11,0	3,4-33,0
Agricultores	8,3	7,1-9,7
Instalação de produtos electrónicos	7,7	4,9-12,0
Construção naval (barcos de madeira)	7,3	1,7-31,9
Horticultura	5,1	4,3-6,2
Curtição de peles	4,6	1,1-18,0
Tinturaria têxtil	4,5	1,6-12,0
Indústria metalúrgica	4,3	1,6-11,0
Cabeleireiros	4,0	1,8-9,1
Marcenaria	3,8	1,8-8,2
Trabalhadores em esgotos industriais	3,5	2,4-5,0
Limpezas	3,2	1,8-5,7
Talhantes	3,1	1,3-7,5
Químicos	2,7	1,1-6,5
Cozinheiros	2,5	1,6-4,0
Serração de madeiras	2,5	1,3-4,9
Refinarias de petróleo	2,4	1,0-5,8
Técnicos de laboratório	1,9	1,0-3,4

risco mais relevante. No entanto, não está totalmente esclarecido o seu contributo, pois a exposição correlaciona-se com a sensibilização mas nem sempre se correlaciona com RO, de acordo com dados publicados na literatura. Baseado no registo finlandês⁵⁴, foram também determinados os riscos relativos de RO para as profissões implicadas nos casos de RO notificados (Quadro 6).

CLASSIFICAÇÃO

A classificação da RO, proposta por Bardana²², subentende mecanismos etiopatogénicos diferentes (Quadro 7) e, consequentemente, traduz uma sistematização abrangente.

A **RO incomodativa** ocorre em indivíduos com capacidade olfactiva exagerada para perfumes e detergentes.

A **RO irritativa** resulta da exposição a gases (cloro, anidrido sulfuroso, ácido sulfídrico, dióxido de nitrogénio, amoníaco), fumo de tabaco, formalina ou capsaína. Ocorre uma inflamação inespecífica da mucosa nasal (não dependente de mecanismo imunológico) por resposta inflamatória neurogénica activada por substância P. A sintomatologia é habitualmente transitória, no entanto os agentes envolvidos são eventualmente tóxicos, pelo que as lesões induzidas podem condicionar sintomatologia irreversível. Pode acontecer em trabalhadores expostos a tintas, talco ou carvão em ambientes fechados^{24,28}.

A **RO corrosiva** resulta de exposição a elevadas concentrações de gases solúveis e irritativos, de que é exemplo a amónia. A inflamação nasal caracteriza-se por ulcerações resultando em alterações irreversíveis da função nasal, particularmente do olfacto. Os agentes corrosivos incluem ácidos e bases fortes, oxidantes e desidratantes, caracterizam-se pela sua elevada reactividade e, consequentemente, têm capacidade de induzir lesões irreversíveis por contacto químico. A nível do septo nasal, a acção de agentes corrosivos atingindo a porção óssea e/ou cartilágnea pode induzir perfurações²¹ (Quadro 8). Lin *et al.*⁴⁷ observaram que a prevalência de perfurações em indivíduos expostos a crómio é extremamente elevada. Neste sentido, as perfurações septais constituem uma evolução plausível da exposição a agentes corrosivos, assumindo-se também como uma forma de RO, ainda que classicamente se enquadrem como manifestação nasal de doença granulomatosa ou auto-imune, sendo imperioso o diagnóstico diferencial.

A **RO alérgica** tem subjacente um mecanismo imunológico. Requer um período de exposição e sensibilização, seguido de recorrência de sintomatologia nasal na reexposição^{1,10}. Os casos de RO IgE-mediada são os mais documentados, comprovando-se a sensibilização (testes cutâneos e/ou IgE específica) e a sua relevância clínica por prova de provocação

Quadro 7. Classificação de RO ²²⁻²⁴: exemplos de agentes e exposição

Incomodativa	Detergentes Perfumes Vapores de cozedura	Supermercados Lojas Cozinha
Irritativa	Poluição Fumo de tabaco Ar frio Talco Spray cabelo	Outdoor Manipuladores de alimentos Indústria cosmética Cabeleireiras
Imunológica	Naturais: • Látex • Epitélios de animais Sintéticos: • Anidridos • Isocianatos • Sais de platina	Técnicos de saúde Trabalhadores/investigadores de laboratório Produção resinas epoxy Pintores à pistola
Corrosiva	Crómio, arsénico, níquel, cobre	Indústria química

Quadro 8. Causas de rinite corrosiva

Infeciosa	Tuberculose, sífilis, lepra
Traumática	Lesão traumática, iatrogénica (cirurgia ou cauterizações nasais), corpo estranho
Auto-imune	Lúpus eritematoso sistémico, artrite reumatóide, granulomatose de Wegener
Fármacos inalados	Corticosteróides tópicos nasais, agonistas α , cocaína
Ocupacional	Crómio, arsénico, níquel, cobre
Neoplasias	Carcinomas, linfomas células T
Idiopática	

nasal específica (PPNE). No entanto, outros mecanismos imunológicos podem estar envolvidos. Brisman *et al.*⁵⁵ admitiu que a exposição a farinha poderia induzir inflamação nasal neutrofílica, tendo observado níveis elevados de mieloperoxidase em lavados nasais de padeiros que referiam rinorreia como sintoma ocupacional, comparativamente a padeiros que não apresentavam rinorreia, enquanto os níveis de ECP e albumina eram semelhantes nos dois grupos de padeiros.

Uma outra forma de RO, denominada **RUDS** (*reactive upper airways dysfunction syndrome*), foi descrita, podendo ul-

teriormente condicionar uma rinite crónica em consequência das lesões epiteliais induzidas por exposição súbita e geralmente intensa a uma substância irritante, habitualmente relacionada com acidentes de trabalho, sendo do ponto de vista médico-legal considerada como tal. Trata-se de uma RO sem período de latência⁵⁶. No entanto, a relação entre RUDS e RO permanece por definir. A sintomatologia nasal persistente após uma inalação súbita e acidental, por exemplo, de grandes quantidades de cloro, pode estar associada a alterações a nível das vias aéreas inferiores⁵⁷, enquadrando-se globalmente na síndrome de disfunção reactiva das vias aéreas (SDRVA).

METODOLOGIA DIAGNÓSTICA

Algoritmos diagnósticos para a abordagem da RO não estão estabelecidos, em oposição à disponibilidade de algoritmos diagnósticos propostos para confirmação de suspeita de AO, particularmente em padeiros^{58,59} e trabalhadores expostos ao látex⁶⁰.

Anamnese

A história clínica é sugestiva (Quadro 9). A descrição característica inclui prurido nasal, esternutos, rinorreia e

Quadro 9. Abordagem diagnóstica: metodologia, vantagens e limitações

Anamnese	<ul style="list-style-type: none"> • Sintomatologia: <ul style="list-style-type: none"> – rinorreia; estertuos, prurido, obstrução nasal – epistaxis, crostas • Relação temporal com exposição ocupacional 	História clínica é sugestiva
Rinoscopia	<ul style="list-style-type: none"> • RO induzida por IgE: mucosa pálida/edemaciada • RO irritativa: hiperemia • RO corrosiva: hiperemia, erosões, ulcerações; perfurações do septo 	Pode ser normal
Estudo alérgico	<ul style="list-style-type: none"> • Alguns agentes HMW e LMW(hapteno) • Testes cutâneos de alergia (<i>prick</i> e <i>prick-prick</i>) • Doseamento de IgE específica (Quadro 10) 	Documenta sensibilização mas disponibilidade escassa de extractos comerciais
PPNE	<ul style="list-style-type: none"> • Em ambiente controlado (hospital) • Em condições de actividade laboral 	Escassa disponibilidade de extractos comerciais; não padronizada; mas é a única metodologia que confirma a clínica e a causalidade
DIN/DEN	<ul style="list-style-type: none"> • Metodologia de monitorização de resposta à PPNE: diminuição do DIN/DEN $\geq 20\%$ (ref. 71) • Registo seriado: período laboral (10 dias) versus extra-laboral (10 dias) (ref 81) 	Não padronizado; registos seriados são úteis na demonstração da causalidade ocupacional
Rinomanometria Rinometria acústica	<ul style="list-style-type: none"> • Metodologia de monitorização de resposta à PPNE 	Não padronizados; objectivação da obstrução nasal; potencial utilidade na caracterização da gravidade da incapacidade médico-legal
Visita laboral		Exequibilidade difícil;útil no enquadramento do trabalhador

Legenda: **PPNE** – Prova de provocação nasal específica; **DIN** – Débito inspiratório nasal; **DEN** – Débito expiratório nasal.

obstrução nasal, podendo estar associado a IRN, imediatamente após exposição a agente presente no ambiente laboral. A recorrência de crises que se sucedem em contexto ocupacional (e alívio durante o fim-de-semana e férias) é o aspecto típico da etiologia ocupacional.

No entanto, outros quadros menos característicos^{24,27} também podem ser causados por RO, designadamente sintomatologia tardia, de aparecimento no final da jornada ou da semana de trabalho, com alívio extra-laboral apenas parcial. O sintoma mais relevante nesta forma de apresentação clínica é a obstrução nasal, habitualmente associada a IRN. Como foi referido, e embora nem todos os autores concordem neste ponto, devemos considerar também outras formas de apresentação de RO, como por exemplo, manifestações hemorrágicas, ulcerações da mucosa nasal, alterações do olfacto e crostas^{21,27}, bem

como perfurações do septo, particularmente se induzidas por agentes corrosivos. Em todos os casos é fundamental excluir outras causas inflamatórias e mecânicas de rinite¹⁰, particularmente rinite medicamentosa, que pode coexistir.

A história natural da RO não está bem esclarecida, no entanto admite-se que inicialmente os sintomas possam ocorrer de forma ligeira e intermitente, em relação com exposição laboral, com total resolução em ambiente extra-laboral. À medida que o quadro vai evoluindo, a sintomatologia poderá persistir para além dos períodos de exposição, tornando-se irreversível, mas não está definido o limiar para que a doença se torne irreversível, quer no que diz respeito à concentração do agente quer à duração dessa exposição. As formas de RO corrosiva são exemplo desta evolução^{1,21}.

Rinoscopia

A rinoscopia anterior é a exploração básica da cavidade nasal^{1,28}. Permite observar o terço anterior das fossas nasais, designadamente a presença/ausência de secreções e sua coloração, crostas ou epistaxis. A exploração endoscópica permite a observação de todas as estruturas da cavidade nasal, podendo visualizar áreas inacessíveis à rinoscopia anterior, como o complexo ostio-meatal e o recesso eseno-etmoidal.

A RO induzida por IgE, caracteristicamente, apresenta uma mucosa pálida e edemaciada mas pode apresentar um aspecto normal. Em contraste, a hiperemia da mucosa re-

sulta habitualmente de mecanismos etiopatogénicos de carácter irritativo. Factores corrosivos induzem lesões em toda a mucosa nasal, incluindo hiperemia, erosões, ulcerações, lesões cicatriciais e perfurações septais.

Estudo imunoalergológico

O estudo imunoalergológico inclui a pesquisa de sensibilização ao(s) agente(s) suspeito(s) por testes cutâneos (TC) e/ou doseamento de IgE sérica específica (Quadro 10). A documentação da sensibilização nem sempre é possível, porque não estão disponíveis extractos comerciais padronizados para todos os agentes implicados. Quando não estão dispo-

Quadro 10. Exemplos de extractos comerciais disponíveis para estudo imunoalergológico

	Extractos comerciais para testes cutâneos (método picada)	Extractos comerciais para doseamento de IgE sérica específica
Látex	<ul style="list-style-type: none"> • Látex 	<ul style="list-style-type: none"> • Latex
Fibras têxteis	<ul style="list-style-type: none"> • Algodão • Lã • Kapok 	<ul style="list-style-type: none"> • Algodão • Seda
Farinhas	<ul style="list-style-type: none"> • arroz • aveia • cevada • centeio • milho • trigo • soja 	<ul style="list-style-type: none"> • arroz • aveia • cevada • centeio • milho • trigo • soja
Enzimas	<ul style="list-style-type: none"> • α-amilase • bromelina • enolase • celulase 	<ul style="list-style-type: none"> • α-amilase • bromelina • alcalase • maxatase • papaína • pepsina • savinase
Componentes LMW		Anidridos: <ul style="list-style-type: none"> • fetálico • hexaidroftálico • metiltetraidroftálico • trimelítico • maleico Isocianatos: HDI, MDI, TDI Formaldeído Cloramina T Óxido de etileno

níveis extractos comerciais para a realização de TC, poderá ser admitida a hipótese de realização de TC pelo método *prick-prick*. Mesmo quando é exequível, a demonstração da sensibilização cutânea é de valor limitado porque não se correlaciona obrigatoriamente com o diagnóstico de RO¹⁴.

O estudo imunoalergológico pode ser complementado com a realização de lavados nasais para esclarecer a natureza inflamatória da sintomatologia nasal ($\alpha 2$ macroglobulina como marcador de exsudação plasmática, ECP como marcador de actividade eosinofílica e a mieloperoxidase como marcador de actividade dos neutrófilos). Storaas *et al.*⁶¹ observaram que estes marcadores inflamatórios se correlacionam com exposição a farinhas e com o diagnóstico de RO, indicando que esta metodologia pode ser aplicada no diagnóstico e monitorização de RO em padeiros. Outras metodologias de avaliação da inflamação têm sido utilizadas no estudo da AO, designadamente a contagem de eosinófilos na expectoração e o doseamento de NO exalado⁶²⁻⁶⁴. Sob o ponto de vista investigacional, a avaliação do NO nasal poderá acrescentar dados para um melhor enquadramento diagnóstico da RO. No entanto, são metodologias não padronizadas, de interesse limitado.

Prova de provocação nasal específica (PPNE)

As provas de provocação específica, desde a sua introdução por Blackley, em 1853, têm sido amplamente utilizadas na investigação dos mecanismos patofisiológicos, imunológicos e terapêuticos da doença alérgica, uma vez que mimetizam a resposta à exposição alérgica, sob condições controladas. Deste modo, têm particular interesse no diagnóstico da doença ocupacional.

A PPNE reproduz o quadro nasal e pode ser realizada no ambiente de trabalho, ou, sob condições controladas, em ambiente hospitalar⁶⁵⁻⁶⁹. Constitui a metodologia ideal para confirmar ou excluir o diagnóstico de RO, pois reproduz o quadro clínico e confirma a causalidade. No entanto, trata-se de uma metodologia de diagnóstico não padronizada, nomeadamente respeitante ao alérgeno a utilizar (tipo de extractos, dose de alérgeno) e à técnica de execução (modo de administração). Também não estão definidos os parâmetros para

avaliação da resposta: tem sido proposto o *score* de sintomas, a avaliação de obstrução nasal (por rinomanometria, rinometria acústica, *nasal peak flow inspiratory / expiratory* ou débitos inspiratórios / débitos expiratórios nasais (DIN/DEN) ou colheita de secreções, lavados e escovados nasais para doseamento de células e mediadores inflamatórios.

Nos estudos publicados respeitantes à RO, diferentes metodologias têm sido utilizadas. A aplicação do agente biológico suspeito pode ser através de zaragatoa⁷⁰, instilação directa de solução aquosa com seringa²⁵ ou impregnado em disco de papel⁶⁶. Quando agentes inorgânicos são suspeitos, há que considerar o seu potencial irritativo, tóxico ou corrosivo. Estão publicados poucos estudos em que tenham sido realizadas PPNE com agentes inorgânicos. Por exemplo, Hytonen *et al.*⁶⁶ realizaram PPNE aplicando, através de *spray*, soluções aquosas de persulfato e/ou tioglicolato, em cabeleireiras com RO.

A resposta à PPNE tem sido habitualmente determinada por *score* de sintomas e/ou rinomanometria. Alguns autores consideram a prova positiva na presença de pelo menos dois dos seguintes critérios: cinco esternutos, rinorreia, obstrução nasal documentada por diminuição do $DIN \geq 20\%$ ⁷¹. No estudo de Hytonen⁶⁶ foi considerado como critério de positividade da PPNE um *score* de sintomas correspondendo a $\Delta \geq 4$, sendo $\Delta = (\text{score de obstrução} + \text{rinorreia}) \text{ pós-PPNE} - (\text{score de obstrução} + \text{rinorreia}) \text{ pré-PPNE}$. Outros métodos utilizados incluem a quantificação de secreções e análise imunológica de marcadores inflamatórios^{61,72}.

A PPN inespecífica com metacolina foi utilizada por Plavec *et al.*⁷³, que demonstrou uma maior reactividade nasal durante o período laboral, quando comparado com o período de duas semanas de afastamento.

A biópsia nasal constitui um método invasivo, pelo que não é recomendada a sua aplicabilidade na prática clínica para o diagnóstico de RO⁷⁴.

Estudo funcional respiratório

O estudo da função respiratória nasal, por rinomanometria, rinometria acústica e DIN/DEN, pretende objectivar a obstrução nasal.

A rinomanometria, anterior ou posterior, tem sido implementada na avaliação objectiva da obstrução nasal, bem como na monitorização da resposta à PPNE. Este procedimento diagnóstico permite quantificar objectivamente as alterações da resistência nasal⁷⁵. Trata-se de uma técnica que depende da colaboração do doente.

A rinometria acústica⁷⁶ permite a avaliação das áreas, determinando o volume da cavidade nasal.

A utilidade do registo seriado do DEMI na avaliação diagnóstica da AO está bem definida, sendo de grande valor diagnóstico. A documentação de variabilidade de 20% durante períodos laborais, e comparativamente a períodos não laborais, associada a história clínica sugestiva, é teoricamente suficiente para confirmação da etiologia ocupacional do quadro clínico de asma⁷⁷⁻⁸⁰. No entanto, a eventual manipulação dos resultados por parte dos trabalhadores compromete a fiabilidade destes registos, sendo insuficientes para fundamentação médico-legal do diagnóstico. O registo electrónico de alguns aparelhos (tanto do DEMI como do DEN/DIN) poderá recuperar a utilidade desta abordagem diagnóstica numa suspeita de doença respiratória ocupacional. Neste sentido, a exequibilidade e aplicabilidade deste tipo de metodologia diagnóstica na abordagem da RO parece ser aliciante. Trata-se de uma técnica simples, não morosa, exequível na monitorização da função respiratória nasal em períodos laborais comparativamente a períodos extra-laborais, confirmando ou excluindo a natureza ocupacional da sintomatologia nasal. De facto, o DIN e o DEN foram determinados para a avaliação de resposta a PPNE⁷² e como monitorização da evolução temporal da obstrução nasal durante uma semana de actividade laboral⁸¹. Estes autores admitem que o registo seriado do DIN e DEN durante período laboral, quando comparado com o registo durante o período extra-laboral, possa monitorizar variabilidades sugestivas de etiologia laboral, tal como está padronizado na AO. No entanto, na RO esta metodologia não está bem padronizada e tem sido referido que não se correlaciona com a rinomanometria⁸².

A documentação do compromisso da função respiratória nasal em período laboral, com recuperação em pe-

ríodo não laboral, constitui um dos pilares do diagnóstico da RO, podendo ser documentada pelas metodologias referidas (rinomanometria, rinometria acústica e DIN/DEN). Sob o ponto de vista médico-legal, poderá não ser fácil determinar a gravidade desse compromisso, porque são técnicas que não estão padronizadas: não estão estabelecidos valores de resistência nasal normais para cada sexo e idade, ao contrário do que sucede para os parâmetros funcionais ventilatórios.

Visita ao local de trabalho

Uma visita ao posto de trabalho poderá ser necessária, atendendo a que o relato do próprio doente poderá não ser suficiente para o correcto enquadramento dos agentes, tipo de exposição e medidas de higiene e segurança implementadas. Slavin salienta a importância da visita ao local de trabalho, não apenas para melhor conhecimento do local, mas sobretudo para observar o doente *in loco*²⁴. O médico do trabalho, enquanto exercendo funções dentro das empresas, e consequentemente conhecedor da realidade laboral individual, tem particular relevância na análise deste aspecto.

Em resumo, o diagnóstico de RO fundamenta-se numa história ocupacional muito sugestiva, salientando-se a relação temporal entre a actividade e o início da sintomatologia. No entanto, esta associação temporal nem sempre é fácil de determinar e provar. A demonstração da sensibilização ao agente também não é suficiente para documentar a etiologia ocupacional da sintomatologia nasal, porque apenas demonstra exposição e não se correlaciona com RO. O estudo funcional respiratório nasal, particularmente o DIN e o DEN, tem enorme importância no esclarecimento ocupacional da sintomatologia nasal, mas como referido previamente apresenta limitações. É necessária a realização de PPNE, que constitui a metodologia derradeira para demonstração etiológica do diagnóstico de RO, apesar das desvantagens inerentes à realização técnica (consumo de tempo, impossível aplicação a estudos epidemiológicos alargados e não padronizada relativamente a metodologias de execução e de validação/monitorização de resposta) (Quadro 9).

ABORDAGEM TERAPÊUTICA

As medidas terapêuticas não diferem de outras formas de rinite^{10,83}. Incluem a identificação do agente causal e consequentes medidas de evicção. Medidas de segurança e higiene no trabalho são reconhecidas como úteis para diminuir a exposição (Quadro 11). Foi previamente referido que a exposição se correlaciona com a sensibilização, estando identificados níveis de exposição para algumas substâncias e sendo fundamental implementar medidas de higiene e segurança no trabalho⁴³. A reintegração laboral é desejável, mas em numerosos casos é inexequível, uma vez que muitos trabalhadores são eles próprios a entidade patronal (padeiros, cabeleireiras, carpinteiros, trabalhadores agro-pecuários) e muitos outros acumulam anos na única actividade laboral que exercem. Num contexto de precariedade laboral e social, não querem ser reintegrados.

Os agentes farmacológicos, designadamente anti-histaminicos, corticóides tópicos nasais, antagonistas dos receptores dos leucotrienos, têm as indicações e contra-indicações de qualquer outra forma de rinite. A imunoterapia específica é classicamente não recomendada para a RO²⁴, no entanto tem sido documentada para algumas formas de doença alérgica ocupacional^{84,85}.

Quadro 11. Medidas de prevenção de doenças ocupacionais

- Fomentar a higiene laboral
- Implementação de medidas de prevenção
 - Exames de medicina do trabalho
 - Monitorização ambiental:
 - Identificação dos agentes potencialmente patogénicos e fontes emissoras.
 - Quantificação desses agentes no local de trabalho (métodos directos, como, p.ex., os indicadores colorimétricos para gases ou métodos laboratoriais, como, p.ex., a cromatografia gasosa para vapores e solventes, ou espectrofotometria de massa para partículas de sílica).
 - Avaliação da exposição do trabalhador (comparação com os VLE; monitorização clínica, analítica e funcional do trabalhador).
 - Redução dos níveis de exposição:
 - Substituição do agente quando possível.
 - Diminuição do tempo de exposição (rotação de pessoal)
 - Sistemas de controlo (sistemas de ventilação adequados, sistemas de exaustão, reordenamento das instalações).
 - Alteração das práticas de trabalho (processos em circuito fechado, isolamento do trabalhador, rotatividade dos postos de trabalho).
 - Utilização de equipamentos de protecção individual
 - Formação dos trabalhadores: Educação dos trabalhadores para adequada manipulação de tóxicos e alérgenos

ALERGIA RESPIRATÓRIA OCUPACIONAL: RINITE E ASMA

A cavidade nasal constitui o primeiro contacto com substâncias presentes no ambiente laboral e os vários mecanismos irritativos ou imunológicos podem causar patologia ocupacional, como previamente exposto. Considerações anatomo-fisiológicas justificam a relevância das fossas nasais enquanto filtro das substâncias inaladas para a árvore respiratória. Se nos reportarmos à rinite alérgica (RA), é bem reconhecido o seu impacto na asma brônquica (AB) (ARIA). Dados epidemiológicos demonstram a coexistência clínica da RA e AB, e foram identificados mecanismos etiopatogénicos e eventos imunopatológicos comuns, fundamentando os conceitos *United airways disease* e *One airway disease*. É recomendada uma abordagem diagnóstica concomitante, bem como uma estratégia terapêutica combinada. Baseados nestes pressupostos, tal como RA poderá constituir a primeira manifestação de AB, também a RO terá enorme impacto na AO. No Quadro 12 sintetizam-se alguns estudos realizados, analisando-se o agente indutor de RO, o número de trabalhadores incluídos, a prevalência de sensibilização, a prevalência de RO e o *ratio* RO:AO. No entanto, os dados da literatura são escassos para o enquadramento da RO e da AO na sua globalidade.

Quadro 12. Prevalência da RO e *ratio* RO:AO

Agentes	N.º estudos	N.º trabalhadores incluídos	Prevalência sensibilização	Prevalência RO	RO:AO
Animais de laboratório	12	8696	6-46%	10-33%	1,7 a 5,9: 1
Cereais	4	1473	9-28%	9-28%	1,1 a 3,4: 1
Farinhas	4	1205	10-38%	18-29%	1,5 a 4,3: 1
Látex	4	822	5-20%	9-12%	1,3 a 1,5: 1
Enzimas	5	1377	22-52%	3-87%	0,6 a 2: 1
Peixes e mariscos	4	586	7-24%	5-22%	0,7 a 2: 1
Isocianatos	2	555	36-42%	1%	10: 1
Anidridos	4	302	10-60%		0,7: 1
Madeiras	4	1687	16-36%		30: 1
Platina	1	107	43%	14%	1,6: 1
Fármacos	4		9-40%		1,5 a 3,5: 1
Tintas	2	319	20-30%	8-30%	0,8 a 2: 1
Persulfatos	1	500	2%		Não induz AO

Prevalência de RO é maior do que prevalência de AO

A prevalência da RO na população geral ainda não foi objecto de estudo epidemiológico⁹. Estima-se que a prevalência RO seja de 5 a 15%²⁴. Como depende directamente dos métodos usados para o diagnóstico (questionários e avaliações objectivas), pode estar sobreestimada (enviesamento da informação) ou subestimada (efeito do profissional de saúde). Consequentemente, estudos comparativos não são exequíveis. Tal como a prevalência de rinite é maior do que a prevalência de asma na população geral¹⁰, admite-se que a prevalência RO seja superior à prevalência de AO, designadamente 2 a 3 vezes mais frequente^{9,14}.

RO associa-se ou precede AO

Estima-se que agentes ocupacionais sejam responsáveis por 9-15% dos casos de asma em indivíduos em idade laboral^{86,87} e está documentado que a RO e a AO partilham agentes etiológicos e mecanismos patogénicos^{14,86,88-90}, de

forma que a RO e a AO são comorbilidades na mesma doença mediada por IgE. A prevalência de RO em doentes com AO tem sido reportada em 76-92%^{14,88}. De facto, tem sido reconhecido que RO coexiste com AO^{14,24,88}, precedendo-a habitualmente⁹¹. No entanto, poucos estudos avaliaram a relação entre o início da RO e a AO. De acordo com o registo francês⁹, 96,5% dos casos de AO é precedida ou coincidente com sintomas de RO. Autores canadianos⁸⁸ referem que 92% dos trabalhadores com diagnóstico de AO têm também sintomas de RO e que, em cerca de metade, os sintomas de RO precedem os sintomas de AO. Em trabalhadores expostos a *western red cedar*, 50% dos casos de AO tem RO associada e a RO precede a AO²⁴. Em trabalhadores/investigadores de laboratório, a RO precede (45%) ou coincide (55%) com aparecimento de AO, nunca surgindo após o aparecimento desta⁹², dados corroborados por outros autores^{14,32}. O intervalo de tempo entre RO e AO foi de 4,6 meses. Em cabeleiros, verificou-se que em 1/3 dos casos a RO pre-

cede a AO⁵³, recentemente corroborado por outros autores⁹³. 77% dos casos de AO induzida por anidridos foi precedida de RO⁹⁴. Comparando HMW e LMW, Malo verificou que RO precede 58% das AO induzidas por HMW, enquanto apenas precede 25% das AO induzidas por LMW⁸⁸. Analisando o *Finnish Register of Occupational Diseases*⁵⁴, observa-se que os doentes com RO têm média de idades inferior à dos doentes com AO, sugerindo também que a RO precede a AO.

RO é factor de risco para AO

Tem sido assumido que RO é factor de risco para AO. Reportando de novo ao *Finnish Register of Occupational Diseases*⁹⁵, foram identificados 3697 casos de RO. No *follow-up*, 11,6% vieram a manifestar AO, com período médio de intervalo de tempo de 31 meses. O RR variou de acordo com profissão, sendo mais elevado entre agricultores e madeireiros. O risco foi particularmente elevado no primeiro ano de *follow-up*^{86,95}.

RO evolui para AO?

Há registo de alguns casos de RO que evoluíram para AO^{92,96-98}. Admite-se pois que a RO precede a AO^{53,54,86,88,95,99}, e Baur¹⁰⁰ assume que RO é um pré-estádio de AO; no entanto, permanece por esclarecer se realmente RO evolui para AO. A história natural da RO é desconhecida. Recentemente foi questionado se a doença ocupacional descreve um percurso similar à marcha atópica¹⁰¹. Admite-se hoje, de uma forma consensual, que a rinite ocupacional é um “marcador” precoce de asma ocupacional^{9,14}.

RO: Reintegração laboral altera a epidemiologia da AO?

Diversos estudos demonstram que medidas de redução de exposição conduzem a menor número de casos de AO induzida por anidridos¹⁰², enzimas¹⁰³, isocianatos¹⁰⁴, animais de laboratório¹⁰⁵ e látex^{106,107}. Relativamente aos isocianatos, duas décadas após a introdução de legislação para monitorização de concentrações no trabalho, verificou-se que o diagnóstico de AO tem ocorrido mais

cedo e em estádios mais ligeiros, o que poderá ser resultado de maior vigilância^{24,108}.

Sendo a RO um factor de risco para AO, diversos autores consideram que os doentes com RO constituem um grupo-alvo particularmente relevante para implementar medidas de prevenção, como documentado em 5 padeiros com RO, os quais nenhum apresentou asma, dois anos após o afastamento profissional¹⁸. No entanto, nem todos os trabalhadores com o diagnóstico de RO são de facto reintegrados, ao contrário dos casos de AO. Desconhece-se se a implementação de medidas de prevenção na RO modifica a epidemiologia da AO.

PROFISSÕES DE MAIOR RISCO: PARTICULARIDADES

Estão identificadas profissões de maior risco: pintores à pistola, padeiros, técnicos de saúde, manipuladores de químicos, manipuladores de plásticos e borrachas, metalúrgicos, trabalhadores da indústria têxtil, trabalhadores da indústria de produtos eléctricos e electrónicos, agricultores, técnicos de laboratório e dentistas. Têm sido observadas prevalências díspares de RO em determinados grupos laborais expostos a agentes específicos, provavelmente devido a condições de exposição diferentes e hábitos sócio-económicos próprios de cada país.

Salientam-se as particularidades das três profissões mais frequentemente reportadas e estudadas na literatura, relativamente à RO: trabalhadores de laboratórios de investigação, trabalhadores em salão de cabeleireiro e trabalhadores da indústria da panificação (padeiros e pasteleiros).

Trabalhadores de laboratório

Estima-se que 30% dos trabalhadores laboratoriais estejam sensibilizados aos alergénios a que estão expostos, particularmente epitélios (gatos, cães, cobaias, hamsters, coelhos, ratos). A exposição correlaciona-se com a sensibilização e também com a RO. A rinoconjuntivite é a principal sintomatologia, mas pode preceder ou coincidir com AO. A prevalência de sensibilização ao látex não tem sido reportada, mas admite-se que constitua um alergénio relevante.

Trabalhadores em salão de cabeleireiro

Tintas, descolorantes (persulfato), champôs (formaldeído, parabenos, Katon CG), preparados para permanentes (tioglicolato amónico), lacas (polivinilpirrolidona, ácidos acrílicos) e fixadores são alguns dos exemplos de substâncias presentes num salão de cabeleireiro. De facto, estes profissionais estão expostos a uma grande quantidade de substâncias. A título de exemplo, uma preparação para coloração de cabelo pode conter 15 a 20 produtos e precursores. Estão também expostos a agentes orgânicos, designadamente látex e agentes biológicos (caspa humana e *Pityrosporum ovale*).

Baseado numa série de 91 profissionais de salão de cabeleireiro⁶⁶, o quadro clínico característico reportado é a presença de rinorreia e estertutos (sintomas mais prevalentes e reportados como os mais incomodativos) imediatamente após exposição (em 70% dos casos), sendo que apenas 53% referem obstrução nasal. Em 43% dos casos associa-se sinusite. Apenas 3 em 102 PPNE (persulfato n=35, tioglicolato n=31 e preparado de caspa humana n=36) foram positivas, concluindo-se que a maioria das RO em cabeleireiras será de origem irritativa. Borum *et al.*¹⁰⁹ demonstrou que a *clearance* mucociliar está diminuída e correlaciona-se com a quantidade de *spray* usado.

Trabalhadores da indústria da panificação (padeiros e pasteleiros)

Além da manipulação de farinhas clássicas, como o trigo e o milho, há ainda a considerar as farinhas de outros cereais e também de soja. Na confecção de produtos de panificação são também manipulados aditivos, como a enzima α -amilase, os quais são utilizados para melhorar a textura dos produtos de panificação e acelerar o processo de fermentação e cozedura. Também a exposição e sensibilização a ácaros de armazenamento e fungos parecem ser relevantes na etiopatogenia da RO neste grupo laboral. Um estudo norueguês¹⁸ incluiu 197 padeiros de 6 padarias, dos quais 50% tinham RO. Em 55-62% dos casos, não estavam sensibilizados a farinhas: 20% estavam sensibilizados a ácaros de armazenamento (*Acarus siro*). Um

estudo alemão documentou que em apenas 30% dos casos a RO era mediada por alérgico³⁹. A RO parece preceder a asma dos padeiros⁹⁷.

IMPLICAÇÕES MÉDICO-LEGAIS

A rinite tem um enorme impacto na qualidade de vida do doente e no desempenho laboral. Os consensos recentes sobre o impacto da RA na AB (ARIA) realçam a enorme importância da qualidade de vida nas suas vertentes social e laboral. De facto, a RA é classificada em “moderada-grave” sempre que é reportado pelo doente compromisso social e/ou laboral. Reconhecida a relevância da RO na epidemiologia da AO, parece fundamental direccionar medidas de prevenção, designadamente a reintegração laboral destes trabalhadores. Na RO, além das implicações psicossomáticas individuais, enorme relevância têm as implicações laborais, em que a reduzida produtividade tem consequências que não dizem respeito apenas ao trabalhador. Ultrapassadas dificuldades diagnósticas e de notificação, revelam-se dificuldades na quantificação da incapacidade em cada trabalhador com RO e seu impacto objectivo na actividade desempenhada. A documentação objectiva da limitação da função respiratória nasal é exequível através de estudos de função respiratória nasal (DIN, DEN, rinomanometria), no entanto não estão definidas formas de quantificar a gravidade do compromisso nasal na sua globalidade, particularmente quando a obstrução nasal não é a condicionante mais relevante. As doenças profissionais constam de lista organizada e publicada no *Diário da República*, no Decreto Regulamentar n.º 6/2001, de 5 de Maio, publicado no DR I Série-B, n.º 104. Na actual legislação portuguesa a rinite ocupacional não está descrita como doença profissional.

CONCLUSÕES

Destaca-se da literatura o interesse crescente sobre a RO. Muito aquém do que está esclarecido acerca da AO, a

RO tem progressivamente vindo a assumir-se como entidade nosológica de enorme impacto sócio-económico, a par de outras doenças profissionais. No entanto, a definição de RO, tal como existe descrita na literatura, não reflecte a dimensão da doença e a ausência de critérios consensuais tem implicações clínicas e epidemiológicas relevantes, bem como enormes implicações médico-legais. São necessários consensos para definir abordagens diagnósticas uniformes, de modo a permitir estudos comparativos e esclarecedores acerca da etiopatogénese, história natural e medidas terapêuticas adequadas à RO. De facto, novos agentes estão continuamente a ser identificados, sendo necessário disponibilizar extractos padronizados para estudo imunoalergológico e validar outros métodos diagnósticos. Também o impacto da RO na AO merece particular atenção, pois a RO, enquanto provável factor de risco para a AO, deverá ser alvo de implementação de medidas preventivas. Para um melhor enquadramento clínico, sócio-económico e médico-legal, são necessários sistemas de notificação eficazes.

Contacto:

Serviço de Imunoalergologia, Hospitais da Universidade de Coimbra
Praceta Mota Pinto
3000-075 Coimbra
e-mail: gracamloureiro@hotmail.com

REFERÊNCIAS

1. Drake-Lee A, Ruckley R, Parker A. Occupational rhinitis: a poorly diagnosed condition. *J Laryngol Otol* 2002; 116:580-5.
2. Levy BS, Wegman DH. Occupational health. 4th edition. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins, 2000.
3. McCunney RJ. A practical approach to occupational and environmental medicine. 2nd edition. Boston: Little Brown, 1994.
4. Bernaola G, Echechipia S, Urritia I, Fernández E, Audicana M, Fernández de Corres L. Occupational asthma and rhinoconjunctivitis from inhalation of dried cow's milk caused by sensitization to α -lactalbumin. *Allergy* 1994; 49:189-91.
5. Kanerva L, Tuposela U, Jolanki R, Vaheri E, Estlander T, Keskinen H. Occupational allergic rhinitis from Guar gum. *Clin Allergy* 1988; 18:245-52.
6. Nilsson R, Nordlinger R, Wass U, Meding B, Belin L. Asthma, rhinitis and dermatitis in workers exposed to reactive dyes. *Br J Ind Med* 1993; 50:65-70.
7. Kanerva L, Jolanki R, Toikkanen J. Frequencies of occupational allergic diseases and gender differences in Finland. *Int Arch Occup Environ Health* 1994; 66:111-6.
8. Gamelin L, Ameille J, Choudat D, Pairon JC, Peyrethon C, Garnier R. Rhinites allergiques professionnelles: bilan des données recueillies auprès de quatre consultations de pathologie professionnelle de la région parisienne, en 1997 et 1998. *Arch Mal Prof* 2001; 62:374-5.
9. Garnier R, Villa A, Chataigner D. Rhinites professionnelles. *Rev Mal Respir* 2007; 24:205-20.
10. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic Rhinitis and its Impact in Asthma *J Allergy Clin Immunol* 2001; 180(Suppl):147-334.
11. Toikkanen J, Kauppinen T, Vaaranen V, Vasama M, Jolanki R. Occupational diseases in Finland in 1993. Finnish Institute of Occupational Health, Helsinki. 1994.
12. European Commission. Information Notices on Diagnosis of Occupational Diseases. Luxembourg. Office for official Publications of the European Communities, 1997.
13. International Consensus Report on the diagnosis and management of rhinitis. International Rhinitis Management Working Group. *Allergy* 1994; 49(Suppl 19):1-34.
14. Siracusa A, Desrosiers M, Marabini A. Epidemiology of occupational rhinitis: prevalence, aetiology and determinants. *Clin Exp Allergy* 2000; 30:1519-34.
15. Slavin RG. Occupational rhinitis. In: Bardana EJ Jr (Ed.). *Immunology and Allergy Clinics of North America*. Philadelphia, PA: WB Saunders Co, 1992; 12:769-79.
16. Losada E. Rinitis ocupacional. *Alergol Inmunol Clin* 2000; 15(Extra n.º 1):31-40
17. Salvaggio JE, Taylor G, Weill H. Occupational asthma and rhinitis in occupational respiratory disease. Bethesda, MD: US Dept of Health and Human Services; 1986:461-500.
18. Storaas T, Steinsvåg AK, Florvaag E, Irgens Å, Aasen TB. Occupational rhinitis; diagnostic criteria, relation to lower airway symptoms and IgE sensitization in bakery workers. *Acta Oto-Laryngologica* 2005; 125:1211-7.
19. Castano R, Thériault G, Gautrin D. The definition of rhinitis and occupational rhinitis needs to be revisited. *Acta Oto-Laryngologica* 2006; 126:1118-9.
20. Wang DY, Niti M, Smith JD, Yeoh KH, Ng TP. Rhinitis: do diagnostic criteria affect the prevalence and treatment? *Allergy* 2002; 57:150-4.
21. Castano R, Thériault G, Gautrin D. Categorizing nasal septal perforations of occupational rhinitis origin as cases of corrosive rhinitis. *Am J Ind Med* 2007; 50: 150-3.

22. Bardana EJ Jr. Occupational asthma and related respiratory disorders. *Dis Mon* 1995; 41:143-99.
23. Castano R,Thériault G. Defining and classifying occupational rhinitis. *J Laryngol Otol* 2006; 120:812-7.
24. Slavin RG. Occupational rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 90(Suppl):2-6.
25. Chan-Yeung M, Malo JL. Aetiological agents in occupational asthma. *Eur Respir J* 1994; 7:346-71.
26. Van Kampen V, Merget R, Baur X. Occupational airway sensitizers: an overview on the respective literature. *Am J Ind Med* 2000; 38:164-218.
27. Puchner TC, Fink JN. Occupational rhinitis. *Immunol Allergy Clin N Am* 2000; 20:303-22.
28. Pelta R. Rinoconjuntivitis alérgica en situaciones especiales: ocupacional/irritativa. In. *Rinoconjuntivitis alérgica: Documento de consenso*. Ed Pelta R. Euromédice, 2006.232-40.
29. Malo JL, Ghezzi H, D'Aquino C et al. Natural history of occupational asthma: relevance of type of agent and other factors in the rate of development of symptoms in affected subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90:937-44.
30. Baur X, Chen Z, Liebers V. Exposure-response relationships of occupational inhalative allergens. *Clin Exp Allergy* 1998; 28:537-44.
31. Slovak AJM, Hill RN. Laboratory animal allergy: a clinical survey of an exposed population. *Br J Ind Med* 1981; 38:38-41.
32. Cullinan P, Lowson D, Nieuwenhuijsen MJ, et al. Work related symptoms, sensitisation, and estimated exposure in workers not previously exposed to laboratory rats. *Occup Environ Med* 1994; 51:589-92.
33. Kruize H, Post W, Heederik D, Martens B, Hollander A, van der Beek E. Respiratory allergy in laboratory animal workers: a retrospective cohort study using pre-employment screening data. *Occup Environ Med* 1997; 54:830-5.
34. Platts-Mills TAE, Longbottom J, Edwards J, Cockcroft A, Wilkins S. Occupational asthma and rhinitis related to laboratory rats: serum IgG and IgE antibodies to the rat urinary allergen. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 79:505-15.
35. Hollander A, Heederik D, Doekes G. Respiratory allergy to rats: exposure-response relationships in laboratory animal workers. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:562-7.
36. Krakowiak A, Wiszniewska M, Krawczyk P, Szulc B, Wittczak T, Walusiak J et al. Risk factors associated with airway allergic diseases from exposure to laboratory animal allergens among veterinarians. *Int Arch Occup Environ Health* 2007; 80:465-75.
37. Love RG, Smith TA, Gurr D, Soutar CA, Scarisbrick DA, Seaton A. Respiratory and allergic symptoms in wool textile workers. *Br J Ind Med* 1988; 45:727-41.
38. Musk AV, Venables KM, Crook B, Nunn AJ, Hawkins R, Crook GDW et al. Respiratory symptoms, lung function, and sensitisation to flour in a British bakery. *Br J Ind Med* 1989; 46:636-42.
39. Houba R, Heederik D, Doekes G. Wheat sensitization and work-related symptoms in the baking industry are preventable – an epidemiological study. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:1499-503.
40. Heederik D, Houba R. An exploratory quantitative risk assessment for high molecular weight sensitizers: Wheat flour. *Ann Occup Hyg* 2001; 45: 175-185.
41. Brisman J, Jarvholm B, Lillienberg L. Exposure-response relations for self reported asthma and rhinitis in bakers. *Occup Environ Med* 2000; 57:335-40.
42. Baur X. Measurement of airborne latex allergens. *Methods* 2002; 27:59-62.
43. Liss GM, Tarlo SM. Natural rubber latex-related occupational asthma: association with interventional and glove changes over time. *Am J Ind Med* 2001; 40:347-353.
44. Liss GM, Bernstein D, Genesove L, Roos JO, Lim J. Assessment of risk factors for IgE-mediated sensitisation to tetrachlorophthalic anhydride (TMA). *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92:237-47.
45. Baker DB, Gann PH, Brooks SM, Gallagher J, Bernstein IL. Cross-sectional study of platinum salts sensitization among precious metals refinery workers. *Am J Ind Med* 1990; 18:653-64.
46. Docker A, Wattie JM, Topping MD, Luczynska CM, Newman Taylor AJ et al. Clinical and immunological investigations of respiratory disease in workers using reactive dyes. *Br J Ind Med* 1987; 44:534-41.
47. Lin SC, Tai CC, Chan CC, Wang JD. Nasal septum lesions caused by chromium exposure among chromium electroplating workers. *Am J Ind Med* 1994; 26:221-8.
48. Hellgren J, Eriksson C, Karlsson G, Hagberg S, Olin AC, Torén K et al. Nasal symptoms among workers exposed to soft paper dust. *Int Arch Occup Health* 2001; 74:129-32.
49. Schumacher MJ, Tait BD, Holmes MC. Allergy to murine antigens in a biological research institute. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 68:310-8.
50. Beeson MF, Dewdney JM, Edwards RG, Lee D, Orr RG. Prevalence and diagnosis of laboratory animal allergy. *Clin Allergy* 1983; 13:433-42.
51. De Zooti R, Larese F, Bovenzi M, Negro C, Molinari S. Allergic airway disease in Italian bakers and pastry makers. *Occup Environ med* 1994; 51:548-52.
52. Hellgren J, Lillienberg L, Jarlsted TJ, Karlsson G, Toren K. Population-based study of non-infectious rhinitis in relation to occupational exposure, age, sex and smoking. *Am J Ind Med* 2002; 42:23-8.
53. Moscato G, Pignatti P, Yacoub MR, Romano C, Spezia S, Perfetti L. Occupational asthma and occupational rhinitis in hairdressers. *Chest* 2005; 128(5):3594-8.
54. Hytonen M, Kanerva L, Malmberg H, Martikainen R, Mutanen P, Toikkanen J. The risks of occupational rhinitis. *Int Arch Occup Environ Health* 1997; 69:487-90.
55. Brisman J, Toren K, Lillienberg L, Karlsson G, Ahlstedt S. Nasal symptoms and indices of nasal inflammation in flour-dust-exposed bakers. *Int Arch Occup Environ Health* 1998; 71:525-32.

56. Meggs WJ. RADS and RUDS – the toxic induction of asthma and rhinitis. *J Toxicol Clin Toxicol* 1994; 32:487-501.
57. Leroyer C, Malo JL, Girard D, Dufour JG, Gautrin D. Chronic rhinitis in workers at risk of reactive airways dysfunction syndrome due to reposure to chlorine. *Occup Environ Med* 1999; 56:334-8.
58. Talini D, Benvenuti A, Carrara M, Vaghtti E, Martin, LB, Paggiaro PL. Diagnosis of flour-induced occupational asthma in a cross-sectional study. *Respir Med* 2002; 96:236-43.
59. Fourgaut G, Popin E, Kopferschmitt MC, Newinger G, Pauli G. Baker's asthma: clinical study of 27 cases and the need for a decision algorithm. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2002;42:633-9.
60. Vandenplas O, Binard-Van Cangh F, Brumagne A, Caroyer JM, Thimpont J, Sohy C, et al. Occupational asthma in symptomatic workers exposed to natural rubber latex: evaluation of diagnostic procedures. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107:542-7.
61. Storaas T, Årdal L, Van Do T, Florvaag E, Steinsvåg SK, Ardal L, Do TV et al. Nasal indices of eosinophilic and exudative inflammation in bakery-workers. *Clin Physiol Funct Imaging* 2007; 27: 23-9
62. Lemièrre C, Chaboillez S, Malo JL, Cartier A. Changes in sputum cell counts after exposure to occupational agents: what do they mean? *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107:1063-8.
63. Tan K, Bruce C, Birkhead A, Thomas PS. Nasal and exhaled nitric oxide in response to occupational latex exposure. *Allergy* 2001; 56:627-32.
64. Pauli G, Birba NE. Recent developments in airway and nose occupational sensitizers. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003; 3:95-100.
65. Hytonen M, Sala E. Nasal provocation test in the diagnostics of occupational allergic rhinitis. *Rhinology* 1996; 34:86-90.
66. Hytönen M, Leino T, sala E, Kanerva L, Tupasela O, Malmberg H. Nasal provocation test in the diagnosis of hairdressers' occupational rhinitis. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1997; Suppl 529:133-6.
67. Gosepath J, Amedee RG, Mann WJ. Nasal provocation testing as an international standard for evaluation of allergic and non-allergic rhinitis. *Laryngoscope* 2005; 115:512-6.
68. Litvyakova L. Nasal provocation testing: a review. *Annals Allergy, Asthma Immunol* 2001; 86(4): 355-365
69. Piriälä T, Nuutinen J. Acoustic rhinometry, rhinomanometry and the amount of nasal secretion in the clinical monitoring of the nasal provocation test. *Clin Exp Allergy* 1998; 28:468-77.
70. Malo VL, Cartier A, L'Archeveque J, Ghezzi H, Soucy F, Somers J, et al. Prevalence of occupational asthma and immunologic sensitization to guar gum among employees at a carpet manufacturing plant. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86:562-9.
71. Álvarez Eire M, Pineda F, Varela Losada S, González de la Cuesta C, Menéndez Villalva M. Occupational rhinitis and asthma due to cedarwood dust allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006; 16(6):385-7.
72. Nielsen J, Welinder H, Bensryd I, Andersson P, Skerfving S. Symptoms and immunologic markers induced by exposure to methyltetrahydrophthalic anhydride. *Allergy* 1994; 49:281-6.
73. Plavec D, Somogyi-Zalud E, Godnic-Cvar J. Nonspecific nasal responsiveness in workers occupationally exposed to respiratory irritants. *Am J Ind Med* 1993; 24:525-32.
74. Desrosiers MY, Giaid A, Malo JL. Cellular responses in nasal challenges with occupational agents. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 121:P141.
75. Schumacher MJ. Rhinomanometry. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83:711-8.
76. Hytonen ML, Sala EL, Malmberg HO, Nordman H. Acoustic rhinometry in the diagnosis of occupational rhinitis. *Am J Rhinol* 1996; 10:393-7.
77. Malo JL, Côté J, Cartier A, Boulet LP, L'Archevêque J, Chan-Yeung M. How many times per day should peak expiratory flow rates be assessed when investigating occupational asthma? *Thorax* 1993; 48: 1211-7.
78. Perrin B, Lagier F, L'Archevêque J, Cartier A, Boulet LP, Côté J, Malo JL. Occupational asthma: validity of monitoring of peak expiratory flow rates and non-allergic bronchial responsiveness as compared to specific inhalation challenge. *Eur Respir J* 1992; 5:40-8.
79. Moscato G, Godnic-Cvar J, Maestrelli P. Statement on self-monitoring of peak expiratory flows in the investigation of occupational asthma: subcommittee on occupational allergy of European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96:295-301.
80. Leroyer C, Perfetti L, Trudeau C, L'Archevêque J, Chan-Yeung M, Malo JL. Comparison of serial monitoring of peak expiratory flow and FEV1 in the diagnosis of occupational asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:827-32.
81. Åhman M. Nasal peak flow rate records in work related nasal blockage. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1992; 112:839-44.
82. Clarke RW, Jones AS. The limitations of peak nasal flow measurement. *Clin Otolaryngol* 1994; 19:502-4.
83. Van Cauwenberge P, Bachert C, Passalacqua G, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. *Allergy* 2000; 55(2):116-34.
84. Sastre J, Quirce S. Immunotherapy: an option in the management of occupational asthma? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006; 6(2):96-100.
85. Pereira C, Pedro E, Tavares B, et al. Specific immunotherapy for severe latex allergy. *European Annals of Allergy and Clinical Immunology*, 2003; 35(6):217-225
86. Nicholson PJ, Cullinan P, Newman Taylor AJ, Burge PS, Boyle C. Evidence based guidelines for the prevention, identification, and management of occupational asthma. *Occup Environ Med* 2005; 62:290-9.
87. Blanc PD, Toren K. How much adult asthma can be attributed to occupational factors? *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 107:580-7.
88. Malo JL, Lemièrre C, Desjardins A, Cartier A. Prevalence and intensity of rhinoconjunctivitis in subjects with occupational asthma. *Eur Respir J* 1997; 10:1513-5.
89. Kopferschmitt-Kubler MC, Ameille J, Popin E, Calastreng-Crinquand A, Vervloet D, Bayeux-Dunglas MC, et al. Occupational asthma in France: a 1-yr report of the Observatoire National des Asthmes Professionnelles project. *Eur Respir J* 2002; 19:84-9.

90. Esterhuizen TM, Hnizdo E, Rees D. Occurrence and causes of occupational asthma in South Africa: results from SORDSA's occupational asthma registry, 1997-1999. *S Afr Med J* 2001; 91:509-13.
91. Gautrin D, Ghezzi H, Malo JL. Rhinoconjunctivitis, bronchial responsiveness, and atopy as determinants for incident non-work-related asthma symptoms in apprentices exposed to high-molecular-weight allergens. *Allergy* 2003; 58:608-15.
92. Gross NJ. Allergy to laboratory animals: epidemiological, clinical, and physiological aspects, and a trial of cromolyn in its management. *J Allergy Clin Immunol* 1980; 66: 158-65.
93. Munoz X, Cruz MJ, Orriols R, Bravo C, Espuga M, Morell F. Occupational asthma due to persulfate salts: diagnosis and follow-up. *Chest* 2003; 123:2124-9.
94. Grammer LC, Ditto AM, Tripathi A, Harris KE. Prevalence and onset of rhinitis and conjunctivitis in subjects with occupational asthma caused by trimellitic anhydride (TMA). *J Occup Environ Med* 2002; 44: 1179-81.
95. Karjalainen A, Martikainen R, Klaukka T, Saarinen K, Uitti J. Risk of asthma among Finnish patients with occupational rhinitis. *Chest* 2003; 123:283-8.
96. Piirila P, Estlander T, Hytonen M, Keskinen H, Tupasela O, Tuppurainen M. Rhinitis caused by ninhydrin develops into occupational asthma. *Eur Respir J* 1997; 10:1918-21.
97. Palczynski C, Walusiak J, Ruta U, Gorski P. Occupational asthma and rhinitis due to glutaraldehyde: changes in nasal lavage fluid after specific inhalatory challenge test. *Allergy* 2001; 56: 1186-91.
98. Gautrin D, Ghezzi H, Infante-Rivard C, Malo JL. Natural history of sensitization, symptoms, and occupational diseases in apprentices exposed to laboratory animals. *Eur Respir J* 2001; 17:904-8.
99. Setticone R, Hagy G, Setticone GA. Long term risk factor for developing asthma and allergic rhinitis: a 23 year follow-up study of college students. *Allergy Proc* 1994; 15:21-5.
100. Baur X. Baker's asthma: causes and prevention. *Int Arch Occup Environ Health* 1999; 72:292-6.
101. Walusiak J, Hanke W, Gorski P, Palczynski C. Respiratory allergy in apprentice bakers: do occupational allergies follow the allergic march? *Allergy* 2004; 59: 442-50.
102. Drexler H, Schaller KH, Nielsen J, Weber A, Weihs A, Welinder H et al. Efficacy of measures of hygiene in workers sensitised to acid anhydrides and the influence of selection bias on the results. *J Occup Environ Med* 1999; 56:202-5.
103. Cullinan P, Harris JM, Newman-Taylor AJ, Hole AM, Jones M, Barnes F, et al. An outbreak of asthma in a modern detergent factory. *Lancet* 2000; 356:1899-900.
104. Tarlo SM, Liss GM, Dias C, Banks DE. Assessment of the relationship between isocyanate exposure levels and occupational asthma. *Am J Ind Med* 1997; 32: 517-21.
105. Fisher R, Saunders WB, Murray SJ, Stave GM. Prevention of laboratory animal allergy. *J Occup Environ Med* 1998; 40:609-13.
106. Allmers H, Schmengler J, Skudlik C. Primary prevention of natural rubber latex allergy in the German health care system through education and intervention. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110:318-23.
107. Tarlo SM, Easty A, Eubanks K, Parsons CR, Min F, Juvet S, et al. Outcomes of a natural rubber latex control program in an Ontario teaching hospital. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:628-33.
108. Tarlo SM, Liss GM, Yeung KS. Changes in rates and severity of compensation claims for asthma due to diisocyanates: a possible effect of medical surveillance measures. *Occup Environ Med* 2002; 59:58-62.
109. Borum P, Løkkegaard N, Holten A. Nasal mucociliary clearance in hairdressers: correlation to exposure to hair spray. *Clin Otolaryngol* 1984; 9:329-34.