



## Asma relacionada ao trabalho

Lavinia Clara Del Roio<sup>1</sup>, Rafael Futoshi Mizutani<sup>2</sup>, Regina Carvalho Pinto<sup>3</sup>,  
Mário Terra-Filho<sup>4</sup>, Ubiratan Paula Santos<sup>2</sup>

1. Programa de Pós-Graduação em Pneumologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo – FMUSP – São Paulo (SP) Brasil.
2. Grupo de Doenças Respiratórias Ocupacionais, Ambientais e de Cessação de Tabagismo, Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo – FMUSP – São Paulo (SP) Brasil.
3. Grupo de Doenças Obstrutivas, Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo – FMUSP – São Paulo (SP) Brasil.
4. Disciplina de Pneumologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo – FMUSP – São Paulo (SP) Brasil.

**Recebido:** 12 novembro 2020.

**Aprovado:** 5 abril 2021.

Trabalho realizado no Instituto do Coração, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo – FMUSP – São Paulo (SP) Brasil.

### RESUMO

A asma relacionada ao trabalho (ART) é um acometimento com elevada prevalência na população adulta. A ART inclui a asma ocupacional (AO), desencadeada pela exposição a um agente presente em um determinado ambiente de trabalho, e a asma agravada ou exacerbada pelo trabalho (AA/ET), que acomete indivíduos com antecedentes de asma ou que iniciaram um quadro de asma concomitante, mas sem relação causal com o ambiente de trabalho. Estima-se que 16,0% e 21,5% da asma no adulto sejam AO e AA/ET, respectivamente. O elevado e crescente número de substâncias químicas usadas na produção industrial, no uso domiciliar ou em serviços é responsável pela incidência de asma associada à exposição a agentes químicos na vida adulta. Este artigo de revisão descreve os principais tipos de ART, os procedimentos para seu diagnóstico, tratamento e prevenção e as condutas frente ao diagnóstico. Nem sempre é fácil a distinção entre AO e AA/ET. A importância do diagnóstico (AO ou AA/ET e asma induzida por sensibilizantes ou irritantes) tem relação com a adoção de medidas de prevenção para evitar que novos indivíduos sejam expostos e que os acometidos apresentem agravamento da doença, utilizando tratamento precoce e fornecendo orientação sobre aspectos previdenciários e trabalhistas.

**Descritores:** Asma ocupacional/diagnóstico; Asma ocupacional/prevenção e controle; Asma ocupacional/terapia; Alérgenos; Testes de provocação brônquica.

### INTRODUÇÃO

A asma ocupa o segundo lugar no ranking global das doenças respiratórias crônicas mais prevalentes.<sup>(1)</sup> Em 2017, sua prevalência e incidência foram estimadas em aproximadamente 273 milhões de casos (3,6% da população) e 43 milhões de casos, respectivamente.<sup>(1,2)</sup> A asma é a segunda causa de morte entre doenças respiratórias crônicas, com estimadas 500 mil mortes em 2017<sup>(3)</sup> e uma taxa de mortalidade de 6,48/100.000 habitantes.<sup>(1)</sup> Estima-se que quase 7% desses óbitos foram relacionados ao trabalho.<sup>(4)</sup>

Denomina-se asma relacionada ao trabalho (ART) a asma desencadeada pelo trabalho, que pode ser asma ocupacional (AO) ou asma agravada ou exacerbada pelo trabalho (AA/ET). A AO é definida pela presença de sintomas de asma e de obstrução reversível do fluxo aéreo e/ou hiper-reatividade brônquica em virtude de condições atribuíveis ao ambiente ocupacional e não a estímulos encontrados fora do ambiente de trabalho.<sup>(5,6)</sup> A AO pode ser causada por sensibilizantes e por irritantes.<sup>(6)</sup> A primeira é a forma mais comum, representando aproximadamente 90% dos casos.<sup>(7)</sup> É caracterizada pelo início dos sintomas após um período de latência, geralmente meses ou anos, após o início da exposição. A precocidade está associada à maior carga de exposição, além do tipo de agente sensibilizante e das características

individuais.<sup>(8)</sup> Os agentes sensibilizantes podem ser de alto peso molecular (> 5 kDa),<sup>(9,10)</sup> em geral proteínas, cujo mecanismo imunológico é mediado por IgE, ou agentes de baixo peso molecular, cujo mecanismo, para a maioria deles, ainda não está bem esclarecido.<sup>(6)</sup> A AO sem latência ou não imunológica refere-se à asma induzida por irritantes<sup>(6)</sup> e representa entre 5% e 18% dos casos de AO, variando entre diferentes estudos e ambientes.<sup>(7)</sup> Manifesta-se após uma ou múltiplas exposições a elevadas concentrações de um agente irritante.<sup>(11)</sup> Entretanto, também tem sido sugerido que a exposição crônica a irritantes em baixas concentrações possa estar associada ao seu desenvolvimento.<sup>(12-14)</sup> A primeira, e mais conhecida, descrição de asma induzida por irritantes é a síndrome de disfunção reativa de vias aéreas, cujo início se manifesta em menos de 24 h após a exposição a um agente irritante em altas concentrações, com sintomas e/ou alteração funcional durando por três meses ou mais.<sup>(11,12)</sup> A AA/ET é a condição que afeta o indivíduo com asma preexistente a um determinado trabalho ou cuja asma inicia-se coincidentemente após o ingresso no trabalho, apesar de seu início não ter sido causado pelo mesmo. Nesse caso, o ambiente de trabalho é fator de agravamento ou exacerbação da asma ou de reapresentação de sintomas da asma que estava controlada.<sup>(15)</sup>

### Endereço para correspondência:

Lavinia Clara Del Roio, Avenida Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 44, 8º andar, Cerqueira César, CEP 05403-900, São Paulo, SP, Brasil.

Tel.: 55 11 2661-5191. E-mail: lavinia.delroio@usp.br

Apoio financeiro: Nenhum.

A ART é uma doença ocupacional frequente e potencialmente prevenível, que leva a limitações para o trabalho e para a vida cotidiana, com desfechos socioeconômicos desfavoráveis e que afeta uma população adulta em idade produtiva, merecendo atenção por parte dos médicos, pesquisadores e serviços de saúde. Quando não reconhecida e não tratada precocemente, pode evoluir para casos de asma grave e/ou de difícil controle.<sup>(14)</sup> Um estudo retrospectivo multicêntrico europeu revelou que 16,2% dos pacientes com AO apresentaram critérios de asma grave,<sup>(16)</sup> em comparação com uma prevalência de aproximadamente 5% na população com asma não relacionada ao trabalho.<sup>(17)</sup> Os fatores associados à AO grave foram persistência da exposição ao agente causal no trabalho, maior tempo de doença, menor escolaridade, diagnóstico de asma na infância e expectoração.<sup>(16)</sup>

Os artigos citados na presente revisão de literatura foram selecionados após busca na base de dados MEDLINE/PubMed através das seguintes palavras-chave: (*work-related asthma*) OR (*occupational asthma*) OR (*work-aggravated asthma*) OR (*work-exacerbated asthma*) OR (*irritant-induced asthma*). A busca incluiu artigos revisados por pares, publicados entre 1 de janeiro de 2000 e 31 de outubro de 2020 e escritos em inglês, português, espanhol, francês ou italiano. A escolha dos artigos foi feita pelos autores e não foi revisada sistematicamente. Foram incluídos artigos originais, artigos de revisão, consensos e artigos anteriores ao ano 2000 que abordam os aspectos discutidos no presente estudo.

## AGENTES E ATIVIDADES COM RISCO PARA ART

A quantidade de produtos sensibilizantes e/ou irritantes presentes nos ambientes de trabalho e nos domicílios, com milhões de pessoas expostas, demanda um esforço vigilante dos serviços de saúde para identificar e evitar tais exposições, bem como para o diagnóstico e o tratamento precoce dos indivíduos que desenvolvem asma. Cerca de 600 agentes, 400 deles envolvendo mecanismos sensibilizantes, têm sido relacionados à AO.<sup>(18)</sup> Além de agentes definidos (qualquer substância que age através de mecanismos imunomediados, conhecidos ou desconhecidos, ou como irritante das vias aéreas), condições ambientais como baixas temperaturas e poluição do ar no ambiente de trabalho podem agravar ou exacerbar quadros de asma. Dados globais para o ano de 2016 estimaram que 24,0% e 13,4% dos homens e das mulheres, respectivamente, estavam expostos a agentes potencialmente causadores de asma nos ambientes de trabalho.<sup>(19)</sup>

### Agentes sensibilizantes

Um recente estudo multicêntrico europeu<sup>(20)</sup> envolvendo uma coorte de 635 trabalhadores identificou 8 agentes de alto e baixo peso molecular responsáveis por mais de 70% dos casos de AO: farinha, isocianatos,

persulfatos, metais, látex, madeira, compostos de amônia quaternária e acrilatos. No Quadro 1 encontram-se descritos os agentes sensibilizantes mais prevalentes, divididos segundo o peso molecular, e incluindo profissões e locais de trabalho nos quais são mais frequentemente encontrados.<sup>(20-24)</sup> Entre os agentes de alto peso molecular destacam-se as proteínas de origem vegetal e animal. Entre os agentes de baixo peso molecular incluem-se compostos orgânicos e inorgânicos que podem funcionar como haptenos, sendo que alguns deles têm seus mecanismos imunomediados por IgE, como sais de platina (catalisadores industriais), anidridos trimelítico e ftálico (presentes em tintas e selantes), persulfato (henna para cabelo), corantes reativos e, com menor frequência, di-isocianatos. Já entre os agentes sensibilizantes de baixo peso molecular não mediados por IgE, temos como exemplo os di-isocianatos (presentes em tintas e vernizes e na produção de poliuretano), acrilatos (colas e adesivos), agentes presentes em madeiras, como o ácido plicático (cedro vermelho), metais (cromo, níquel e cobalto) e glutaraldeído.

### Agentes irritantes

Entre os agentes causadores de AO por mecanismo irritante destacam-se amônia, poeira de cimento, cloro, produtos de limpeza, fumos da exaustão do diesel, fumaça de tabaco, isocianatos, fumaça de incêndios, dióxido de enxofre, mistura de agentes liberados nos locais de confinamento de suínos e fumos de soldagem (Quadro 2).<sup>(12,13,24-26)</sup>

Com relação às atividades e aos agentes associados à AA/ET encontram-se, além da exposição aos irritantes acima citados e a sensibilizantes comuns, a exposição a poeiras, fumaça ambiental do tabaco, poluição do ar, atividades que impõem estresse, variações de temperatura e esforço físico.<sup>(15)</sup> As atividades e exposições apresentam variações entre os estudos realizados em diferentes países. Um estudo realizado no Canadá<sup>(27)</sup> com trabalhadores que solicitaram compensação previdenciária por asma revelou que 39% dos pacientes tinham AA/ET, a maioria deles (67%) por exposição a irritantes, sendo os agentes mais comuns pinturas, solventes, óxido de cálcio, ácidos, amônia, fumaça de cigarro, glutaraldeído e fumos de solda.

Nas últimas décadas, diversos estudos realizados em países industrializados mostraram um risco aumentado de desenvolvimento de asma em profissionais de limpeza.<sup>(28,29)</sup> Entre trabalhadores de limpeza do norte da Europa, foi observada uma relação significativa entre o número de anos trabalhados com exposição a produtos de limpeza e o risco de desenvolver asma.<sup>(30)</sup> Um estudo que analisou 3.634 casos de ART no estado de Michigan, EUA, mostrou um aumento da exposição a produtos de limpeza, que, nos últimos 30 anos, se tornaram os agentes mais frequentemente identificados como associados à asma, passando de 5% para 20% dos casos.<sup>(31)</sup> Um estudo envolvendo 394 pacientes com diagnóstico de AO na cidade de

**Quadro 1.** Agentes sensibilizantes mais comuns e locais de trabalho.

Agentes	Locais de trabalho/atividades
<b>Alto peso molecular (<math>\geq 5</math> kDa)</b>	
Farinhas e grãos	Padeiros, indústria alimentícia
Látex	Trabalhadores da saúde, produtores e usuários de objetos em látex
Enzimas	Produção e uso de detergentes, indústrias farmacêuticas e alimentícias
Produtos derivados de plantas	Agricultores
Animais e produtos derivados	Laboratórios, veterinários, agricultores
Fungos	Escritórios, escolas, trabalhadores da limpeza
<b>Baixo peso molecular (<math>&lt; 5</math> kDa)</b>	
Di-isocianatos	Produção de poliuretano, produção de espumas, tintas automotivas e vernizes poliuretânicos, indústria plástica
Persulfatos	Cabeleireiros
Metais (cromo, níquel, cobalto, zinco, sais de platina)	Revestimentos de metais (galvanização), soldadores, indústria farmacêutica e refinarias
Compostos da amônia quaternária	Trabalhadores da limpeza
Acrilatos	Dentistas, resinas adesivas, tecidos sintéticos, tinta para impressão, indústria de materiais plásticos, manicures
Produtos presentes em poeiras da madeira	Marceneiros, carpinteiros
Produtos de limpeza: cloro, amônia, glutaraldeído	Trabalhadores da limpeza e da saúde
Drogas (por ex.: antibióticos)	Indústria farmacêutica
Anidridos (trimelítico e ftálico)	Produção de resina epóxi, fabricação e aplicação de tintas com spray

**Quadro 2.** Ocupações/locais de trabalho e agentes ou misturas de agentes associados à asma ocupacional induzida por irritantes.

Ocupação/local de trabalho	Agentes ou processos irritantes
Profissionais da limpeza e da saúde	Cloro, amônia, desinfetantes, ácido clorídrico, solventes orgânicos
Fundição de alumínio	Fluoretos, dióxido de enxofre, óxido de alumínio
Indústria de papel e celulose	Dióxido de enxofre
Produção de leite e derivados e criação de suínos	Aerossol de endotoxinas e poeiras orgânicas, gases liberados do estrume
Processos de revelação de fotos e filmes radiográficos	Ácido acético
Soldadores	Óxidos de nitrogênio, fluoretos, ozônio, metais
Biocidas	Óxido de etileno, formol, inseticidas (organofosforados, organoclorados e carbamatos)
Construção civil	Pinturas em spray, poeira de cimento, óxido de cálcio (cal), selante de piso (hidrocarbonetos aromáticos)
Bombeiros, socorristas, agentes de segurança	Fumaça (incêndios), fumos liberados em acidentes com cargas químicas
Mecânicos, trabalhadores em rodovias e ferrovias	Produtos de exaustão do diesel, solventes orgânicos

São Paulo (SP), Brasil, revelou que a exposição mais frequente foi a produtos de limpeza (38,5%) e a fumos liberados na manufatura de plásticos (18,5%) nas mulheres, enquanto essa foi a isocianatos (24,8%) e a fumos metálicos (18,9%) nos homens.<sup>(32)</sup> Entre os agentes mais utilizados em atividades de limpeza, os sensibilizantes mais comuns são os compostos de amônia quaternária, aminas e aromatizantes e, entre os irritantes, o hipoclorito de sódio, o ácido hidrocloreídrico e agentes alcalinos (amônia e soda cáustica).<sup>(28,29)</sup>

Em síntese, as principais atividades que oferecem risco de causar ART são atividades de pintura, atividades de limpeza, marcenaria, carpintaria, salões de beleza,

serviços de saúde e indústria de alimentação (exposição a farinhas, proteínas animais e condimentos). Todavia, cabe ressaltar que, diferentemente do passado, conhecer a profissão do indivíduo afetado nem sempre permite compreender as exposições ou os ambientes de trabalho, sendo necessária (e mais adequada) a descrição dos ambientes e dos agentes cuja exposição pode induzir ou exacerbar quadros de asma.

#### EPIDEMIOLOGIA E FATORES DE RISCO

Uma análise de estudos epidemiológicos estimou em 16% os casos de asma manifestados na vida adulta e atribuídos à exposição ocupacional.<sup>(33)</sup> Já a prevalência

de AA/ET varia entre os diversos estudos, segundo sua definição e critérios diagnósticos utilizados. Estima-se que 21,5% dos adultos com asma apresentam exacerbação ou agravamento da asma devido a exposições nos ambientes de trabalho.<sup>(15)</sup> Para o ano de 2017, o número global de óbitos por AO foi estimado em 34 mil. No mesmo ano, o *disability-adjusted life years*, que representa a soma dos anos perdidos por óbito precoce e daqueles vividos com incapacidade, devido à AO foi de 1,910 milhão.<sup>(4)</sup>

São fatores associados a um maior risco de desenvolvimento de asma o tipo de agente ao qual o indivíduo está exposto, variando de 5% para isocianatos a até 50% para sais de platina; a concentração à qual os indivíduos são expostos, sendo maior o risco com o aumento da concentração; o tabagismo, bem definido para alguns agentes como sais de platina e anidridos; a presença de hiper-responsividade brônquica prévia; e a presença de rinite e de atopia, que são evidentes para agentes de alto peso molecular.<sup>(6,7,33,34)</sup>

## DIAGNÓSTICO

Recomenda-se que a ART seja uma possibilidade diagnóstica levada em consideração em todos os adultos que desenvolvem asma ou apresentam exacerbação de um quadro de asma preexistente.<sup>(5)</sup> Diversas definições e sugestões de critérios para o diagnóstico de ART têm sido propostas.<sup>(5,10,15)</sup> Uma síntese dos critérios sugeridos (Figura 1), que são muito semelhantes, recomenda que façam parte do diagnóstico da ART: A) diagnóstico de asma; B) início ou agravamento/exacerbação dos sintomas após ingresso em um determinado trabalho; C) associação entre os sintomas e o trabalho. Esses devem ser complementados por: 1) presença de um agente conhecido como causador de asma no ambiente de trabalho; 2) presença de um agente ou condição conhecido como causador de exacerbação de asma no ambiente de trabalho; 3) piora das medidas de VEF<sub>1</sub> e/ou PFE ou no teste de broncoprovocação inespecífica no período de trabalho com relação a períodos de afastamento do trabalho; 4) teste de broncoprovocação específica positivo para o agente suspeito; e 5) início dos sintomas de asma após exposição a irritantes.

Para o diagnóstico de AO considera-se a presença dos itens A+B+C em conjunto com os itens 3, 4 ou 5. Considera-se AO provável a presença dos itens A+B+C mais o item 1. Para o diagnóstico de AA/ET consideram-se os achados dos itens A+B+C em conjunto com diagnóstico de asma prévia ou asma de início concomitante ao ingresso em um determinado trabalho, associados aos achados descritos nos itens 2 e 3 ou à maior frequência ou gravidade das crises e/ou à necessidade de medicação, assim como exclusão do diagnóstico de AO. Para o diagnóstico de AO induzida por irritantes, tendo como pressuposto que os indivíduos não tinham antecedentes de asma, a Academia Europeia de Alergia e Imunologia Clínica<sup>(12)</sup> sugere a classificação como (i) aguda, desencadeada

horas após uma única exposição a altas concentrações de um agente irritante, considerada definida para fins diagnósticos; (ii) subaguda, que se manifesta dias ou semanas após múltiplas exposições a altas concentrações a um agente irritante, classificada como provável asma induzida por irritantes; e (iii) crônica, asma decorrente da exposição crônica a moderadas concentrações de irritantes, apresentando um período de latência, que é classificada como possível asma induzida por irritantes.

É preciso sempre dar atenção para a possibilidade de exposições a novos agentes além dos já descritos, dado que a cada ano novos produtos químicos são produzidos e disponibilizados para uso.

## Procedimentos para estabelecer o diagnóstico

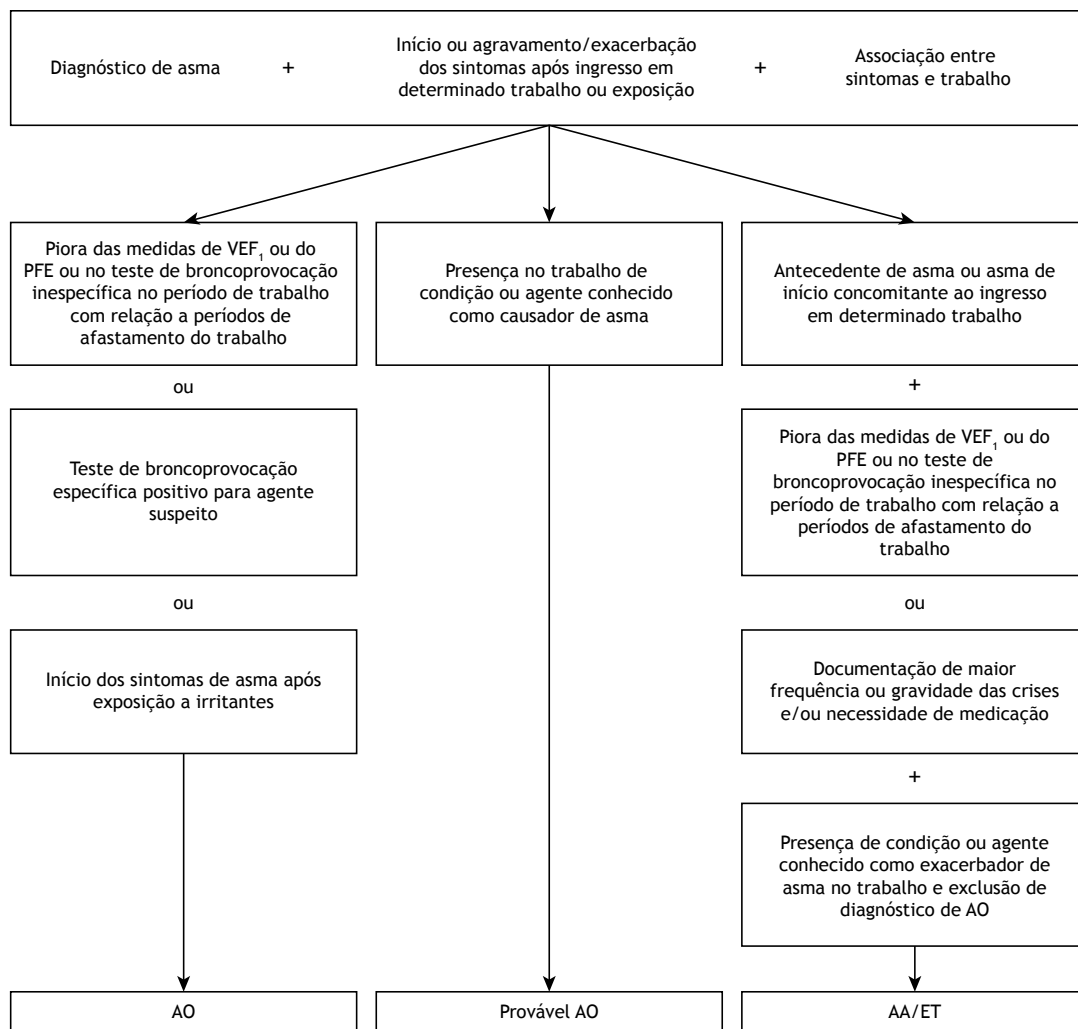
### Histórico ocupacional e avaliação do agente causal

Na fase inicial da doença, os pacientes relatam sintomas de asma ou sua piora durante o trabalho, que se resolvem ou melhoram quando não estão trabalhando (fins de semana e férias). À medida que o indivíduo mantém a exposição ao longo do tempo, seus sintomas tendem a piorar e a melhora durante o afastamento do trabalho demora mais para ser perceptível. Reações asmáticas tardias ao agente alergênico causador, que leva à piora dos sintomas no fim do dia ou após o horário do trabalho, podem dificultar a avaliação, enquanto irritantes e sensibilizantes presentes no domicílio também podem causar piora da asma fora do ambiente de trabalho.<sup>(7)</sup> A história clínica é mais confiável para excluir do que para confirmar o diagnóstico de AO. Em um estudo em asmáticos, o valor preditivo negativo da história clínica foi de 83%, enquanto a história sugestiva de AO teve valor preditivo positivo de somente 63%.<sup>(35)</sup> Assim, a maior ou menor frequência de utilização de medicamentos, de visitas a serviços de emergência ou hospitalizações são parâmetros objetivos úteis para quantificar o curso da doença.<sup>(5)</sup> A identificação do agente causador também corrobora o diagnóstico de ART e possibilita minimizar exposições futuras e prevenir novos casos entre os trabalhadores expostos, além de identificar um novo agente caso esse seja desconhecido.<sup>(36,37)</sup> Se a história clínica e ocupacional e a presença de um agente causador no trabalho são sugestivas de ART, ulteriores e precoces investigações são necessárias, preferivelmente enquanto o paciente ainda está empregado e exposto ao agente causador, possibilitando a realização de avaliações objetivas para estabelecer onexo ocupacional e adotar medidas de proteção ao trabalhador.<sup>(5)</sup>

### Exames com medidas objetivas

#### Medidas seriadas de PFE

A medida seriada de PFE (Figura 2) apresenta bom nível de evidência para o diagnóstico de ART. Com treinamento e instruções adequadas ao paciente é



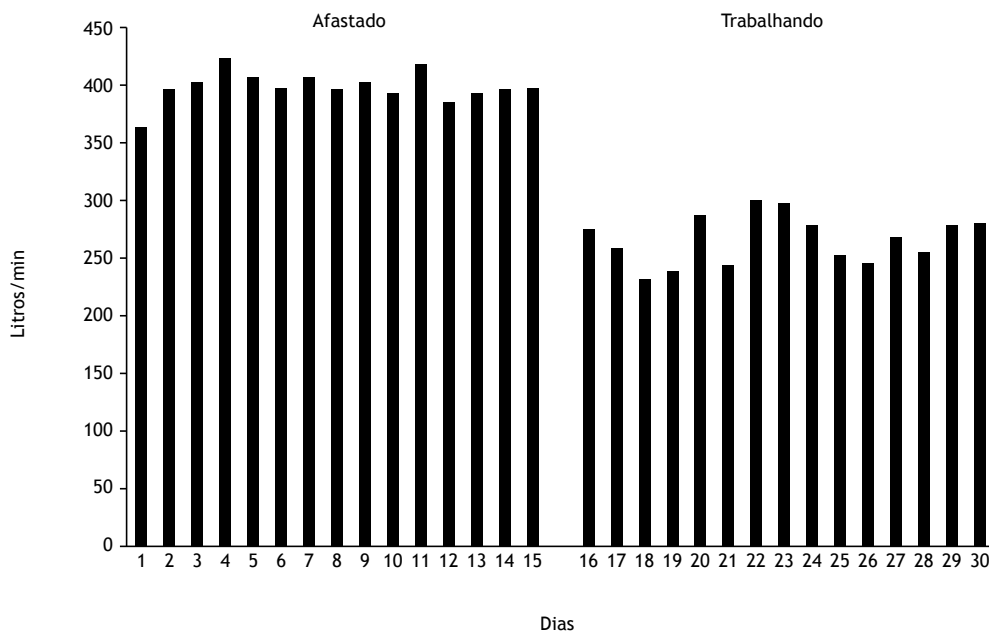
**Figura 1.** Algoritmo para o diagnóstico de asma relacionada ao trabalho. AO: asma ocupacional; e AA/ET: asma agravada/exacerbada pelo trabalho.

possível alcançar boa qualidade do registro das medidas. Se por um lado não se pode descartar falsificações ou imprecisões no registro das medidas, por outro, essas oferecem a abordagem mais simples e de menor custo para avaliar a resposta do paciente aos agentes inalados ou condições do ambiente de trabalho, sendo seu uso internacionalmente recomendado.<sup>(5,10)</sup> A orientação é que as medidas devem ser registradas pelo menos quatro vezes por dia, em intervalos não superiores a 2-3 h entre as medidas, durante duas semanas com o indivíduo trabalhando e duas semanas com esse afastado do trabalho. Cada medida é registrada em triplicata, após três manobras de inspiração máxima seguida de expiração forçada rápida. Somente a melhor das três medidas registradas em cada horário é utilizada para a avaliação comparativa.<sup>(5,10)</sup> A sensibilidade e a especificidade das medidas seriadas de PFE são elevadas para o diagnóstico de AO,<sup>(5)</sup> e a maneira mais usual de se comparar as medidas é a leitura visual do resultado das medidas de PFE, embora essa possa ser complementada por métodos estatísticos, como a

comparação das médias diárias entre os períodos.<sup>(37,38)</sup> Ademais, o registro pode ser feito utilizando o freeware Oasys-2 (*Occupational Asthma System*; Oasys Research Group, Reino Unido), desenvolvido para auxiliar no diagnóstico da ART através da análise de registros de PFE. Para seu uso, os formuladores do programa sugerem que os registros sejam feitos em três períodos: trabalho-afastamento-trabalho ou afastamento-trabalho-afastamento, com pelo menos quatro horários de registro por dia.<sup>(39,40)</sup>

#### **Espirometria e teste de broncoprovocação inespecífica**

Espirometria e o teste de broncoprovocação inespecífica são essenciais para o diagnóstico de asma e podem ser úteis para auxiliar na comprovação do efeito do trabalho na função pulmonar. Comparações do VEF<sub>1</sub>, antes e após o turno de trabalho, podem ser utilizadas, mas têm menor acurácia e mais difícil realização com relação à medida de PFE. Já medidas sequenciais de hiper-responsividade brônquica com metacolina ou



**Figura 2.** Registros das médias diárias de medidas seriadas de PFE: períodos de afastamento e de trabalho. Homem, 40 anos de idade, marceneiro há aproximadamente 21 anos. Sintomas progressivos de rinite, tosse seca, sibilância e dispnéia, com crises, há 3 anos. Várias idas a serviços de urgência. Refere melhora nos dias que não trabalha e com o uso de broncodilatadores.

histamina são instrumentos diagnósticos úteis para a investigação de ART quando efetuadas nos períodos de trabalho e de afastamento do mesmo.<sup>(5)</sup> Essas medidas se baseiam na hipótese de que haverá maior hiper-responsividade quando o indivíduo está exposto ao agente causador ou exacerbador em comparação com os períodos nos quais não está exposto, que deve ser de no mínimo duas semanas.<sup>(5,10,41)</sup> Considera-se um resultado significativo quando é necessário mais do que o dobro de concentração do agente inalatório para causar uma queda de 20% ou mais no  $VEF_1$  quando o indivíduo está afastado comparado com o período em que está trabalhando.<sup>(34)</sup> As medidas sequenciais de hiper-responsividade brônquica têm sensibilidade e especificidade moderadas para o diagnóstico de AO (48-67% e 54-78%, respectivamente), podendo complementar o diagnóstico no caso de medidas de PFE duvidosas ou quando os pacientes não conseguem executar de forma satisfatória a manobra e/ou os registros das medidas.<sup>(37,38)</sup> Resultados dentro da normalidade em trabalhadores afastados da exposição não são suficientes para excluir o diagnóstico.<sup>(42)</sup> Já em trabalhadores sintomáticos e expostos ao ambiente ou agente causador suspeito, o resultado negativo praticamente exclui o diagnóstico de ART, embora o uso sazonal de produtos em ambientes de trabalho deva ser investigado.<sup>(41)</sup> Alguns fatores exacerbadores, como ar frio ou exercício, são menos sensíveis à avaliação por broncoprovocação inespecífica, tornando mais adequado submeter os pacientes a teste de exercício e a variações de temperatura, sendo essa última situação de reduzida possibilidade nos serviços de saúde e mais acessível à avaliação nos locais de trabalho.<sup>(43)</sup>

#### Teste de broncoprovocação específica

O teste de broncoprovocação específica é considerado o padrão ouro para o diagnóstico de AO; todavia, é um teste de difícil padronização, que demanda centros especializados, kits de substâncias sensibilizantes, cabines com dosímetros e internação do paciente por 24 h. É um teste pouco acessível<sup>(37)</sup> e seu acesso limitado restringe seu emprego.<sup>(44)</sup> Mesmo com altos níveis de sensibilidade e especificidade, resultados falso-negativos podem ocorrer quando os indivíduos são testados com agentes que não são os causadores da sensibilização ou são usados em doses insuficientes ou ainda quando o indivíduo está afastado da exposição.<sup>(37)</sup> Assim, a broncoprovocação específica é recomendada quando outras formas de investigação estão indisponíveis ou quando o diagnóstico se mantém dúbio.<sup>(45)</sup>

#### Testes imunológicos

A avaliação imunológica da ART com a utilização de testes cutâneos ou dosagem de IgE específico em amostras de sangue pode contribuir para o diagnóstico de AO induzida por sensibilizantes ao demonstrar a sensibilização a um alérgeno ocupacional. Todavia, a presença de sensibilização isoladamente não é suficiente para comprovar a causalidade entre sensibilização e asma.<sup>(46)</sup> Outro aspecto é que testes padronizados estão disponíveis para poucos entre os mais de 400 alérgenos conhecidos, além da falta de padronização limitar a validade dos resultados.<sup>(46)</sup> Testes cutâneos (teste de puntura ou *skin prick test*) para aeroalérgenos comuns (poeiras domésticas, ácaros, polens) podem ser feitos para avaliar presença de atopia, que, quando presente, está associada a um maior risco de desenvolver sensibilização para agentes de alto peso

molecular.<sup>(37)</sup> Entretanto, não devem ser utilizados como ferramenta de negação do direito de acesso ao trabalho em exames pré-admissionais.

### Testes com marcadores inflamatórios

A contagem de células no escarro induzido pode auxiliar no diagnóstico de AO. O aumento de eosinófilos no escarro durante a exposição ao agente causador com relação a valores encontrados após um período de afastamento, ou o inverso, é um indicativo do efeito.<sup>(10,37)</sup> Quando associada a medidas sequenciais de broncoprovocação inespecífica<sup>(47)</sup> ou a medidas seriadas de PFE em períodos de trabalho e de afastamento, aumentam-se a sensibilidade e a especificidade no diagnóstico.<sup>(6,48)</sup> Embora em número limitado, estudos sobre mudanças inflamatórias em indivíduos com AA/ET após exposição a agentes ocupacionais, predominantemente aqueles sensibilizantes, sugerem que a contagem de células no escarro pode auxiliar na diferenciação entre AO e AA/ET.<sup>(49)</sup> A maioria dos indivíduos com AA/ET não apresenta mudança na inflamação das vias aéreas ou apresenta inflamação neutrofílica, enquanto a AO por sensibilizantes está mais frequentemente associada a um fenótipo eosinofílico.<sup>(49)</sup> O aumento na contagem de neutrófilos no escarro também foi verificado em indivíduos com AO devido a alguns agentes de baixo peso molecular e após exposição a compostos irritantes como ozônio, partículas de exaustão do diesel e endotoxinas.<sup>(50)</sup> Apesar da sua utilidade diagnóstica, a análise do escarro induzido não está amplamente disponível e cerca de 20% dos indivíduos não conseguem produzir amostras de escarro em qualidade adequada para a análise.<sup>(50)</sup>

Poucos estudos examinaram a utilidade de *fractional exhaled nitric oxide* (FeNO, fração exalada de óxido nítrico) no diagnóstico da AO, e os resultados são inconsistentes devido à baixa especificidade de FeNO comparada à análise da celularidade no escarro induzido.<sup>(7,24)</sup> O aumento dos níveis de FeNO pode estar relacionado à exposição a agentes ocupacionais sensibilizantes, geralmente de alto peso molecular.<sup>(51)</sup> e alguns de baixo peso molecular, como os isocianatos.<sup>(52,53)</sup> A avaliação das mudanças dos níveis de FeNO, antes e após a exposição ao agente sensibilizante, pode ser útil para procurar uma alternativa em pacientes que não conseguem produzir amostras de escarro adequadas ou realizar medidas seriadas de PFE.<sup>(7,24,37)</sup>

Um método mais recente de avaliação não invasiva da inflamação das vias aéreas consiste na análise do condensado do ar exalado (CAE). O resultado de uma análise do CAE em trabalhadores antes e depois do teste de broncoprovocação específica<sup>(54)</sup> mostrou uma diminuição de 0,4 unidades de pH no CAE durante o trabalho em relação ao período de afastamento em indivíduos com suspeita de AO, com uma especificidade de 90% para o diagnóstico de AO, apesar de baixa sensibilidade. Esse achado preliminar pode indicar uma futura utilidade na incorporação do CAE no diagnóstico de AO, que pode ser adicional ou quando outros testes não puderem ser utilizados.<sup>(38)</sup>

### Diferenciação entre AA/ET e AO

A AO e a AA/ET não são mutuamente excludentes; um indivíduo com AO pode desenvolver AA/ET e vice-versa. A diferenciação entre as duas entidades não é simples, uma vez que um histórico de asma preexistente à exposição no trabalho nem sempre é um discriminante suficiente entre AO e AA/ET.<sup>(10)</sup> A AO imunomediada pode incidir em pacientes com asma preexistente, levando a instauração de AO sobreposta a asma prévia sem relação com o trabalho, com o indivíduo se sensibilizando para um agente específico (“asma de novo”).<sup>(15)</sup> Em pacientes com AO induzida por sensibilizantes já instalada, a exacerbação da asma devido à exposição ao agente causal original é considerada recorrência da AO. Entretanto, trabalhadores com AO também podem desenvolver exacerbação da asma devido a agentes no ambiente de trabalho diferentes do agente causal da AO.<sup>(15)</sup> Como o teste de broncoprovocação específica é realizado em poucos centros e para uma minoria de agentes, na prática clínica, a diferenciação entre a AO e a AA/ET se baseia na relação temporal entre o início dos sintomas da asma e a exposição ocupacional.<sup>(55)</sup> Se os sintomas e o diagnóstico de asma antecederam a exposição ocupacional, que a agrava, sugere-se o diagnóstico de AA/ET, desde que confirmada por uma medida objetiva de parâmetros de função pulmonar, cujos valores diferenciam os períodos de trabalho e de afastamento.<sup>(14)</sup>

Na diferenciação entre AA/ET e AO induzida por irritantes, apesar de os critérios diagnósticos para síndrome de disfunção reativa de vias aéreas estipular que essa condição deve ser considerada somente em indivíduos sem asma preexistente,<sup>(25)</sup> outros autores sugerem uma modificação do critério: a exposição aguda a altos níveis de irritantes pode levar a reativação de asma que estava em remissão ou a agravamento de asma previamente estável.<sup>(22)</sup> Se esse agravamento acidental da asma deve ser categorizado como AO induzida por irritantes ou uma forma de AA/ET é um assunto em debate. Um consenso da Academia Europeia de Alergia e Imunologia Clínica<sup>(12)</sup> considera como AO induzida por irritantes casos de asma em completa remissão (assintomático e sem medicação por pelo menos um ano) e que se manifestaram após elevada exposição; e considera como AA/ET quando a doença estava clinicamente manifestada por ocasião do evento que gerou a exposição à elevada concentração de um determinado agente ou mistura.

### Diagnóstico diferencial

É preciso avaliar a possibilidade de outras doenças em pacientes em avaliação para diagnóstico de ART, tais como DPOC, pneumonia de hipersensibilidade, bronquite ou bronquiolite eosinofílica e discinesia das pregas vocais, sempre considerando que, embora não frequente, pode haver concomitância entre elas.<sup>(10)</sup>

Apesar do diagnóstico de ART se basear na execução de testes objetivos para comprovar a relação causal entre sintomas e exposição ocupacional, na realidade clínica isso não é sempre possível, seja pela dificuldade

de acesso aos testes específicos, seja pelo fato de o paciente não se encontrar exposto no momento do diagnóstico. Um estudo realizado na cidade de São Paulo revelou que 50% dos pacientes chegam à avaliação médica já afastados do trabalho, a maioria por demissão ou em auxílio previdenciário.<sup>(32)</sup> O diagnóstico, nessas condições, deve levar em conta o julgamento clínico fundamentado na avaliação cuidadosa da história clínica e do local de trabalho e na compreensão da toxicologia das diversas exposições.<sup>(38,56)</sup> A obtenção da ficha de informação de segurança dos produtos utilizados no trabalho pode ajudar na identificação da exposição causadora. A presença de um higienista ocupacional e de profissionais com experiência pode oferecer apoio para o processo diagnóstico e para a recomendação de realocação no trabalho, temporária ou permanente, ou na adaptação a uma nova função, quando for necessário.<sup>(15,22)</sup>

### MANEJO DO PACIENTE COM ART

O diagnóstico precoce e a completa remoção da exposição ao agente causal são as intervenções mais eficazes para a prevenção e o tratamento da ART<sup>(10,57)</sup> a fim de evitar a progressão da doença e a limitação da capacidade dos trabalhadores para suas atividades habituais.<sup>(58)</sup> Em pacientes com diagnóstico de AO induzida por sensibilizantes a principal indicação é a completa remoção da exposição ao agente/ambiente causador da asma. O indivíduo com AA/ET, muitas vezes, consegue permanecer no mesmo trabalho e função após controle/redução da exposição aos agentes relevantes, dependendo da gravidade da asma e da extensão dos fatores exacerbadores no trabalho, o que pode amenizar os impactos socioeconômicos relacionados ao afastamento do trabalho.<sup>(34)</sup> Caso a primeira abordagem não previna adequadamente a exacerbação dos sintomas, a mudança de função para um ambiente sem agentes exacerbadores deve ser adotada.<sup>(6)</sup> Uma revisão sistemática de 2019<sup>(59)</sup> mostrou que a redução e a remoção da exposição podem melhorar os sintomas de asma quando comparadas com a permanência à exposição, porém somente a remoção total mostrou melhora nas medidas de função pulmonar.

Diversos estudos sugerem que a ART está associada a uma maior frequência de desemprego prolongado e menor rendimento laboral. Estranhamente isso ocorre mais expressivamente em indivíduos que são completamente removidos da atividade como forma de evitar a exposição, provavelmente por envolver a necessidade de readaptação para uma função menos valorizada e por eles serem mais frequentemente excluídos pelos exames médicos pré-admissionais.<sup>(58,59)</sup> Portanto, confirmar ou excluir um diagnóstico de

AO requer acurácia, já que essa condição afeta socioeconomicamente o trabalhador.<sup>(58)</sup> Apesar das evidências da importância do diagnóstico precoce, estudos sugerem que, em média, ele ocorre entre dois e quatro anos após o início dos sintomas, sendo que a demora ou a falha em diagnosticar corretamente a doença pode levar a sua piora progressiva.<sup>(37)</sup>

### Aspectos previdenciários

A importância do diagnóstico correto e cuidadoso influencia os aspectos previdenciários a que todo indivíduo com vínculo empregatício tem direito, pois o diagnóstico de ART prevê sua notificação aos órgãos previdenciários (Instituto Nacional de Seguridade Social no Brasil), mesmo sem que o paciente tenha necessidade de ser afastado do trabalho. A notificação não apenas garante o pagamento do salário durante o período de afastamento do trabalho, se houver, bem como o recebimento de uma indenização, paga mensalmente, até a aposentadoria, no caso de uma doença levar a uma limitação funcional e/ou impor uma mudança na atividade ou profissão.<sup>(60)</sup> No Brasil, no caso de afastamento do paciente do trabalho superior a 15 dias, o fato de a doença ter sido caracterizada como ocupacional ou relacionada ao trabalho pela previdência social confere ao trabalhador a estabilidade por um ano após seu retorno ao trabalho.

### DESAFIOS NOS PAÍSES EM DESENVOLVIMENTO

Globalmente a ART é uma doença frequentemente subdiagnosticada, manejada de forma ineficaz e compensada financeiramente de forma insuficiente. Os dados epidemiológicos sobre ART e seus impactos em países de baixa e média renda são escassos e possivelmente subestimados.<sup>(7)</sup> Assim, a pesquisa sobre ART precisa adquirir prioridade para mitigar o fardo da ART sobre a população trabalhadora, o sistema de saúde e a previdência social.<sup>(61)</sup> Melhorar a caracterização da ART ajudará na identificação das indústrias e atividades de alto risco e na consequente criação e implementação de programas de vigilância sanitária para estabelecer medidas preventivas.<sup>(54)</sup> Um exemplo é a necessidade urgente de intervenções de segurança para trabalhadores da área da limpeza, com ênfase em ações para a substituição de certos produtos por outros menos agressivos, bem como para a determinação de seu preparo e utilização em condições seguras, associadas à adoção de medidas educativas para o uso adequado de produtos de limpeza.<sup>(62)</sup> Os sistemas de previdência social e de proteção ao trabalhador precisam ser adequados e os empregadores responsabilizados para assegurar a estabilidade socioeconômica aos trabalhadores que desenvolveram ou tiveram sua doença agravada.

### REFERÊNCIAS

1. GBD Chronic Respiratory Disease Collaborators. Prevalence and attributable health burden of chronic respiratory diseases, 1990-

2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Respir Med.* 2020;8(6):585-596.



2. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [published correction appears in *Lancet*. 2019 Jun 22;393(10190):e44]. *Lancet*. 2018;392(10159):1789-1858.
3. GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [published correction appears in *Lancet*. 2019 Jun 22;393(10190):e44] [published correction appears in *Lancet*. 2018 Nov 17;392(10160):2170]. *Lancet*. 2018;392(10159):1736-1788.
4. GBD 2017 Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [published correction appears in *Lancet*. 2019 Jan 12;393(10167):132] [published correction appears in *Lancet*. 2019 Jun 22;393(10190):e44]. *Lancet*. 2018;392(10159):1923-1994.
5. Chan-Yeung M. Assessment of asthma in the workplace. ACCP consensus statement. *American College of Chest Physicians. Chest*. 1995;108(4):1084-1117. <https://doi.org/10.1378/chest.108.4.1084>
6. Mapp CE, Boschetto P, Maestrelli P, Fabbri LM. Occupational asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(3):280-305. <https://doi.org/10.1164/rccm.200311-1575SO>
7. Cormier M, Lemièrre C. Occupational asthma. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2020;24(1):8-21. <https://doi.org/10.5588/ijtld.19.0301>
8. Vandenplas O. Occupational asthma: etiologies and risk factors. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2011;3(3):157-167. <https://doi.org/10.4168/air.2011.3.3.157>
9. Mapp CE. Agents, old and new, causing occupational asthma. *Occup Environ Med*. 2001;58(5):354-290. <https://doi.org/10.1136/oem.58.5.354>
10. Tarlo SM, Balmes J, Balkissoon R, Beach J, Beckett W, Bernstein D, et al. Diagnosis and management of work-related asthma: American College Of Chest Physicians Consensus Statement [published correction appears in *Chest*. 2008 Oct;134(4):892]. *Chest*. 2008;134(3 Suppl):1S-41S. <https://doi.org/10.1378/chest.08-0201>
11. Tarlo SM. Irritant-induced asthma in the workplace. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2014;14(1):406. <https://doi.org/10.1007/s11882-013-0406-4>
12. Vandenplas O, Wiszniewska M, Raulf M, de Blay F, Gerth van Wijk R, Moscato G, et al. EAACI position paper: irritant-induced asthma. *Allergy*. 2014;69(9):1141-1153. <https://doi.org/10.1111/all.12448>
13. Baur X, Bakehe P, Vellguth H. Bronchial asthma and COPD due to irritants in the workplace - an evidence-based approach. *J Occup Med Toxicol*. 2012;7(1):19. <https://doi.org/10.1186/1745-6673-7-19>
14. Friedman-Jimenez G, Harrison D, Luo H. Occupational asthma and work-exacerbated asthma. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015;36(3):388-407. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1550157>
15. Henneberger PK, Redlich CA, Callahan DB, Harber P, Lemièrre C, Martin J, et al. An official american thoracic society statement: work-exacerbated asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(3):368-378. <https://doi.org/10.1164/rccm.812011ST>
16. Vandenplas O, Godet J, Hurdubaea L, Riffart C, Suojalehto H, Walusiak-Skorupa J, et al. Severe Occupational Asthma: Insights From a Multicenter European Cohort. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(7):2309-2318.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.03.017>
17. Hekking PW, Wener PR, Amelink M, Zwinderman AH, Bouvy ML, Bel EH. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(4):896-902. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.08.042>
18. Baur X, Akdis CA, Budnik LT, Cruz MJ, Fischer A, Förster-Ruhrmann U, et al. Immunological methods for diagnosis and monitoring of IgE-mediated allergy caused by industrial sensitizing agents (IMEAllergy). *Allergy*. 2019;74(10):1885-1897. <https://doi.org/10.1111/all.13809>
19. GBD 2016 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 [published correction appears in *Lancet*. 2017 Oct 14;390(10104):1736] [published correction appears in *Lancet*. 2017 Oct 28;390(10106):e38]. *Lancet*. 2017;390(10100):1345-1422.
20. Vandenplas O, Godet J, Hurdubaea L, Riffart C, Suojalehto H, Wiszniewska M, et al. Are high- and low-molecular-weight sensitizing agents associated with different clinical phenotypes of occupational asthma?. *Allergy*. 2019;74(2):261-272. <https://doi.org/10.1111/all.13542>
21. Baur X. A compendium of causative agents of occupational asthma. *J Occup Med Toxicol*. 2013;8(1):15. <https://doi.org/10.1186/1745-6673-8-15>
22. Tarlo SM, Lemiere C. Occupational asthma. *N Engl J Med*. 2014;370(7):640-649. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1301758>
23. Maestrelli P, Henneberger PK, Tarlo S, Mason P, Boschetto P. Causes and Phenotypes of Work-Related Asthma. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(13):4713. <https://doi.org/10.3390/ijerph17134713>
24. Tiotiu AI, Novakova S, Labor M, Emelyanov A, Mihaicuta S, Novakova P, et al. Progress in Occupational Asthma. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(12):4553. <https://doi.org/10.3390/ijerph17124553>
25. Brooks S. Irritant-induced asthma and Reactive Airways Dysfunction Syndrome (RADS). *J Allergy Ther*. 2014;05(03). <https://doi.org/10.4172/2155-6121.1000174>
26. Kurt OK, Basaran N. Occupational Exposure to Metals and Solvents: Allergy and Airway Diseases. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2020;20(8):38. <https://doi.org/10.1007/s11882-020-00931-7>
27. Tarlo SM, Liss G, Corey P, Broder I. A workers' compensation claim population for occupational asthma. Comparison of subgroups. *Chest*. 1995;107(3):634-641. <https://doi.org/10.1378/chest.107.3.634>
28. Folletti I, Siracusa A, Paolucci G. Update on asthma and cleaning agents. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2017;17(2):90-95. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000349>
29. Siracusa A, de Blay F, Folletti I, Moscato G, Olivieri M, Quirce S, et al. Asthma and exposure to cleaning products - a European Academy of Allergy and Clinical Immunology task force consensus statement. *Allergy*. 2013;68(12):1532-1545. <https://doi.org/10.1111/all.12279>
30. Svanes Ø, Skorge TD, Johannessen A, Bertelsen RJ, Bråtevit M, Forsberg B, et al. Respiratory Health in Cleaners in Northern Europe: Is Susceptibility Established in Early Life?. *PLoS One*. 2015;10(7):e0131959. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0131959>
31. Reilly MJ, Wang L, Rosenman KD. The Burden of Work-related Asthma in Michigan, 1988-2018. *Ann Am Thorac Soc*. 2020;17(3):284-292. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201905-401OC>
32. Mendonça EM, Algranti E, de Freitas JB, Rosa EA, dos Santos Freire JA, de Paula Santos U, et al. Occupational asthma in the city of São Paulo, 1995-2000, with special reference to gender analysis. *Am J Ind Med*. 2003;43(6):611-617. <https://doi.org/10.1002/ajim.10210>
33. Blanc PD, Annesi-Maesano I, Balmes JR, Cummings KJ, Fishwick D, Miedinger D, et al. The Occupational Burden of Nonmalignant Respiratory Diseases. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(11):1312-1334. <https://doi.org/10.1164/rccm.201904-0717ST>
34. Fishwick D, Barber CM, Bradshaw LM, Harris-Roberts J, Francis M, Naylor S, et al. Standards of care for occupational asthma. *Thorax*. 2008;63(3):240-250. <https://doi.org/10.1136/thx.2007.083444>
35. Malo JL, Ghezzi H, L'Archevêque J, Lagier F, Perrin B, Cartier A. Is the clinical history a satisfactory means of diagnosing occupational asthma?. *Am Rev Respir Dis*. 1991;143(3):528-532. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/143.3.528>
36. Tarlo SM, Liss GM, Blanc PD. How to diagnose and treat work-related asthma: key messages for clinical practice from the American college of chest physicians consensus statement. *Pol Arch Med Wewn*. 2009;119(10):660-666. <https://doi.org/10.20452/pamw.799>
37. Lau A, Tarlo SM. Update on the Management of Occupational Asthma and Work-Exacerbated Asthma. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2019;11(2):188-200. <https://doi.org/10.4168/air.2019.11.2.188>
38. Muñoz X, Cruz MJ, Bustamante V, Lopez-Campos JL, Barreiro E. Work-related asthma: diagnosis and prognosis of immunological occupational asthma and work-exacerbated asthma. *J Investing Allergol Clin Immunol*. 2014;24(6):396-405.
39. Baldwin DR, Gannon P, Bright P, Newton DT, Robertson A, Venables K, et al. Interpretation of occupational peak flow records: level of agreement between expert clinicians and Oasys-2. *Thorax*. 2002;57(10):860-864. <https://doi.org/10.1136/thorax.57.10.860>
40. Moore VC, Jaakkola MS, Burge PS. A systematic review of serial peak expiratory flow measurements in the diagnosis of occupational asthma. *Ann Resp Med*. 2010;1:31-34.
41. Guidelines for the diagnosis of occupational asthma. Subcommittee on 'Occupational Allergy' of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Clin Exp Allergy*. 1992;22(1):103-108.

- https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.1992.tb00121.x
42. Pralong JA, Cartier A. Review of Diagnostic Challenges in Occupational Asthma. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2017;17(1):1. <https://doi.org/10.1007/s11882-017-0676-3>
  43. Moscato G, Pala G, Barnig C, de Blay F, Del Giacco SR, Folletti I, et al. EAACI consensus statement for investigation of work-related asthma in non-specialized centres. *Allergy.* 2012;67(4):491-501. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02784.x>
  44. Henneberger P, Liang X, Lemièrre C. A comparison of work-exacerbated asthma cases from clinical and epidemiological settings. *Can Respir J.* 2013;20(3):159-164. <https://doi.org/10.1155/2013/495767>
  45. Tarlo SM, Cartier A; Canadian Thoracic Society Asthma Committee. Work-related asthma: A case-based guide. *Can Respir J.* 2009;16(6):e57-e61. <https://doi.org/10.1155/2009/757192>
  46. Tarlo SM, Quirce S. Impact of Identification of Clinical Phenotypes in Occupational Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(10):3277-3282. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.06.003>
  47. Racine G, Castano R, Cartier A, Lemièrre C. Diagnostic Accuracy of Inflammatory Markers for Diagnosing Occupational Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(5):1371-1377.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.02.001>
  48. Girard F, Chaboillez S, Cartier A, Côté J, Hargreave FE, Labrecque M, et al. An effective strategy for diagnosing occupational asthma: use of induced sputum. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(8):845-850. <https://doi.org/10.1164/rccm.200403-380OC>
  49. Lemièrre C, Boulet LP, Chaboillez S, Forget A, Chiry S, Villeneuve H, et al. Work-exacerbated asthma and occupational asthma: do they really differ?. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(3):704-710. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.08.024>
  50. Malo JL, Vandenplas O. Definitions and classification of work-related asthma. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2011;31(4):645-v. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2011.07.003>
  51. Lemièrre C, Nguyen S, Sava F, D'Alpaos V, Huaux F, Vandenplas O. Occupational asthma phenotypes identified by increased fractional exhaled nitric oxide after exposure to causal agents. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(5):1063-1067. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.08.017>
  52. Sastre J, Costa C, del Garcia Potro M, Aguado E, Mahillo I, Fernández-Nieto M. Changes in exhaled nitric oxide after inhalation challenge with occupational agents. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2013;23(6):421-427.
  53. Ferrazzoni S, Scarpa MC, Guarnieri G, Corradi M, Mutti A, Maestrelli P. Exhaled nitric oxide and breath condensate pH in asthmatic reactions induced by isocyanates. *Chest.* 2009;136(1):155-162. <https://doi.org/10.1378/chest.08-2338>
  54. Fishwick D. Work aggravated asthma; a review of the recent evidence. *Br Med Bull.* 2014;110(1):77-88. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldu004>
  55. Lemièrre C. Occupational and work-exacerbated asthma: similarities and differences. *Expert Rev Respir Med.* 2007;1(1):43-49. <https://doi.org/10.1586/17476348.1.1.43>
  56. Baur X, Aasen TB, Burge PS, Heederik D, Henneberger PK, Maestrelli P, et al. The management of work-related asthma guidelines: a broader perspective. *Eur Respir Rev.* 2012;21(124):125-139. <https://doi.org/10.1183/09059180.00004711>
  57. Jares EJ, Baena-Cagnani CE, Gómez RM. Diagnosis of occupational asthma: an update. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2012;12(3):221-231. <https://doi.org/10.1007/s11882-012-0259-2>
  58. Vandenplas O, Suojalehto H, Cullinan P. Diagnosing occupational asthma. *Clin Exp Allergy.* 2017;47(1):6-18. <https://doi.org/10.1111/cea.12858>
  59. Henneberger PK, Patel JR, de Groene GJ, Beach J, Tarlo SM, Pal TM, et al. Workplace interventions for treatment of occupational asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;10(10):CD006308. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006308.pub4>
  60. Fernandes AL, Stelmach R, Algranti E. Occupational asthma [Article in Portuguese]. *J Bras Pneumol.* 2006;32 Suppl 2:S27-34. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132006000800006>
  61. Hoy R. Occupational asthma in developing countries requires further research. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2015;19(4):372. <https://doi.org/10.5588/ijtld.15.0129>
  62. de Fátima Maçãira E, Algranti E, Medina Coeli Mendonça E, Antônio Bussacos M. Rhinitis and asthma symptoms in non-domestic cleaners from the Sao Paulo metropolitan area, Brazil. *Occup Environ Med.* 2007;64(7):446-453. <https://doi.org/10.1136/oem.2006.032094>