

CONFERÊNCIA

Asma Ocupacional*

A. BUGALHO DE ALMEIDA**

INTRODUÇÃO E DEFINIÇÃO

Desde há mais de 2 séculos que se tem associado a sintomatologia da asma brônquica à inalação de diversos poluentes ocupacionais, mas é relativamente recente a designação de asma ocupacional (A.O.) (3).

Não obstante ser uma afecção frequente — estimada entre os 2% de todos os casos de asma brônquica (A.B.) nos EUA, e os 15% da asma do adulto, do sexo masculino, no Japão (3), cuja prevalência tem vindo a aumentar, não só mercê do aumento do número de agentes que a induzem — que já são perto de 200 (15), mas também do maior conhecimento que dela se tem, que condiciona o seu melhor e mais frequente diagnóstico, a sua definição não tem sido fácil e precisa.

Gandevia (1970) descreveu a A.O. como “uma condição asmática, de origem não — alérgica, mas inflamatória” (22).

Newman — Taylor (1980) definiu-a como afecção caracterizada por “obstrução variável das vias aéreas, relacionada com a exposição, no ambiente de trabalho, a poeiras, gases, vapores e fumos” (35).

Posteriormente, Brooks (1985) definiu-a como “obstrução generalizada das vias aéreas, habitualmente reversível, induzida pela inalação de substân-

cias ou materiais que o trabalhador manuseia ou utiliza directamente, ou que estão incidentalmente presentes no local de trabalho” (8).

Chan — Yeung (1990) simplificou a definição, apresentando-a como “uma limitação variável do fluxo aéreo, causada por um agente específico no local de trabalho” (14).

Por último, Bernstein et al (1993) afirmam ser a A.O. uma doença caracterizada por “uma limitação variável do fluxo aéreo e/ou hiperreactividade brônquica não específica, devida a causas e condições atribuíveis a um ambiente ocupacional específico, e não a estímulos encontrados fora do local de trabalho” (15).

São várias maneiras de definir uma afecção que no seu essencial é uma asma brônquica, e como tal caracterizada por um aumento da reactividade das vias aéreas.

Têm estas definições em comum a causa atribuível ao ambiente ocupacional e estar esta relacionada com a doença.

Algumas afluam os mecanismos causais não se insistindo porém num factor importante que é a sensibilização do doente que permite excluir o Síndrome de Disfunção Reactiva das Vias Aéreas (SDRVA) que é devido a uma exposição aguda, única, a altas concentrações de vapores, fumos ou

* Notas para uma conferência proferida no X Congresso da Sociedade Portuguesa de Pneumologia — Lisboa, Novembro de 1994.

** Chefe de Serviço de Pneumologia do HSM, Professor Agregado de Pneumologia da FML.

Recebido para publicação em 94.11.25

gases irritantes.

Caminha-se, igualmente, na A. O. para subdivisões semelhantes às da A. B. "comum", com a clássica separação em A. B. alérgica e não alérgica.

Dalí aceitar-se o envolvimento de mecanismos patogénicos em tudo semelhantes — na realidade não podiam deixar de o ser, sabendo-se que os compostos de alto peso molecular induzem as suas acções por mecanismos frequentemente mediados pelo IgE, não sendo possível demonstrar estes factos nas asma induzidas por compostos de baixo peso molecular.

Como apontamento de revisão focaremos, sinteticamente, alguns dos mecanismos envolvidos.

CÉLULAS E MEDIADORES DA INFLAMAÇÃO

Quando um antígeno entra no aparelho respiratório, existem células especializadas, as células apresentadoras de antígeno — macrófagos alveolares e intersticiais e células dendríticas, que são activadas e vão iniciar uma cascata muito complexa de fenómenos (10).

Após ligação à célula, o antígeno é ingerido por endocitose, degradado no compartimento lisossómico e parte da sua molécula transportado até à superfície celular, onde se liga à molécula de classe II do complexo major de histocompatibilidade (CMH) sendo, então, apresentado aos linfócitos T CD4+, para o reconhecimento do peptídeo estranho.

Como se sabe, as células CD4 só fazem o seu reconhecimento mediante apresentação no contexto das moléculas de classe II, enquanto as CD8 só fazem o seu reconhecimento mediante apresentação no contexto das moléculas de classe I, enquanto as CD8 só o fazem pelas moléculas da classe I.

Estas células CD4 são igualmente activadas pela Interleucina 1 (IL1) libertada pelo macrófago.

Mas, para esta activação contribuem, ainda, diversas moléculas de adesão da superfície celular — integrinas como a LFA1 ("Lymphocyte functional antigen") e superfamília das imunoglobulinas, como as moléculas de adesão intercelular 1 e 2 (ICAM1 e ICAM2), cuja adesividade, por exemplo, aumenta com a activação linfocitária (55).

A este propósito valerá a pena recordar alguns aspectos que têm vindo a ser acentuados nos últimos anos, no que concerne esta molécula de

adesão. Facilmente se aceita que a adesão das moléculas umas às outras, e mesmo à matriz extracelular, é fundamental e imprescindível em numerosos processos, e particularmente na resposta inflamatória.

As moléculas de adesão actualmente conhecidas agrupam-se em várias "famílias", de acordo com a sua estrutura molecular: integrinas, superfamílias das imunoglobulinas, selectinas, carboidratos de superfície, caderinas e enderessinas vasculares (2,39,47,55).

As integrinas são uma família de glicoproteínas, ubiquitárias, que promovem a adesão célula a célula, e célula - substracto.

Salientam-se, neste grupo a LFA1 (α L β 2) que se encontra em todas as populações leucocitárias e se liga às ICAM1 e ICAM2, e a VLA4 ("very late activation") — α 4 β 1, expressa em eosinófilos, monocitos e células T de memória, cujo ligando é a VCAM1 (molécula de adesão das células vasculares).

A superfamília das imunoglobulinas é caracterizada por um número variável de domínios extracelulares semelhantes às imunoglobulinas, têm como função a adesão intercelular, e são importantes na interacção leucócito — célula endotelial.

Estão neste grupo as já citadas ICAM1, ICAM2, VCAM1, e a PECAM1, (molécula de adesão célula — endotelial das plaquetas).

As selectinas (E,P,L) são glicoproteínas, com idênticas funções de interacção célula a célula e de ligação dos leucócitos ao endotélio, na resposta inflamatória.

As selectinas P e L actuam como ligando aos eosinófilos, neutrófilos, monocitos e célula T de memória.

Após uma estimulação por mediadores da inflamação, como a histamina, a selectina P atinge o seu máximo aos 10 min. e a E a sua expressão mais elevada às 4 horas.

O ligando das selectinas E e P é um carboidrato de superfície o Lewis x siálico, e o da selectina L são as selectinas E e P.

As caderinas e enderessinas vasculares estão numa fase de investigação, não lhes sendo possível, ainda, atribuir significado particular, no que concerne o aparelho respiratório.

Uma resposta inflamatória implica uma comunicação de células de um determinado tecido com células circulantes.

Esta comunicação é efectuada através da produção e libertação de mediadores e da adesão intercelular, estando envolvidas interacções complexas entre os mediadores e as moléculas de adesão. Assim, compreende-se que a adesão celular possa determinar a libertação de mediadores, e que estes possam alterar a expressão de moléculas de adesão, como foi atrás referido.

A resposta inflamatória começa por um processo de adesão dos leucócitos às células endoteliais (2,6,25) de que resulta um rolamento daquelas células na superfície do endotélio das vénulas post-capilares. Nesta fase estão envolvidas as selectinas.

Num segundo tempo, a célula endotelial ou o leucócito ficam activadas, traduzindo a resposta à primeira fase ou a um mediador, e verifica-se uma modificação do património em moléculas de adesão.

Por último e como consequência a uma adesão firme, observa-se a diapedese entre as células endoteliais, e a migração para os tecidos.

Nesta fase, as citocinas libertadas e os factores quimiotáticos criam um gradiente que facilita e dirige a migração (2,25,39,49,55).

No caso da patologia alérgica, e em particular na asma brônquica, já existe um conjunto de estudos que nos permitem concluir que estes mecanismos são importantes no estabelecimento do fenómeno inflamatório.

Cingimo-nos ao eosinófilo, como exemplo, por ser uma célula chave do processo, que muitas vezes, parece ter uma chamada selectiva.

Esta célula possui uma integrina - VLA4, que é o ligando do VCAM₁.

Uma maior estimulação da produção de VCAM₁ no endotélio poderá conduzir a uma maior ligação dos eosinófilos. É conhecido que a IL4, que tão importante se afigura no panorama da inflamação alérgica, determina uma estimulação da produção de VCAM₁ em células endoteliais de cultura (50).

Assim, será possível admitir que a libertação de citocinas pelos linfócitos TH₂ (IL4, IL5, GM-CSF) possa influenciar este processo, induzindo a IL4, maior produção de VCAM₁, determinando a IL5 o gradiente que facilitaria a atracção dos eosinófilos (2).

É uma hipótese que, pela sua lógica, não poderá deixar de ser considerada.

Mas regressemos ao linfócito CD4⁺.

Admite-se, actualmente, que esta subpopulação linfocitária se pode dividir em dois subtipos, de acordo com a sua produção de linfocinas:

- os TH₁ — que produzem interleucinas 2 e 12 (IL₂, IL₁₂), interferão gama (IFN γ) e factor de necrose tumoral beta (TNF β);
- e os TH₂ — que libertam IL₄, IL₅, IL₉, IL₁₀, IL₁₃;
- ambas as células produzem IL₃, TNF α e factor de estimulação das colónias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF).

Conhecendo-se a importância da influência da IL₄, na produção da Ig E pelas células B (42,53) facilmente se aceita o interesse que o fenotipo TH₂ tem despertado, e a sua ligação às doenças alérgicas e à asma brônquica em particular, existindo quem tenha demonstrado, em doentes asmáticos, um predomínio de células CD₄ broncoalveolares, com um padrão de libertação de citocinas TH₂ (43). Os linfócitos destes doentes são positivos para IL₃, IL₄, IL₅, e GM-CSF e, quando estimulados, não sintetizam INF γ , que se sabe inibir a síntese da Ig E.

Admitem-se, assim, acções de certo modo antagónicas dos dois subtipos celulares CD₄, e sabendo-se que os TH₁ intervêm na reacção de hipersensibilidade retardada e na síntese da Ig G, poder-se-á inferir que diferentes tipos de estímulos poderão determinar diferentes formas de inflamação broncopulmonar.

Este conjunto de linfocinas libertadas têm numerosas acções que se podem sintetizar como:

- mediadores da comunicação intercelular;
- quimiotáticas;
- hematopoiese;
- proliferação, diferenciação e
- activação de células imunocompetentes.

Como exemplo, poder-se-á citar a combinação de IL₃, IL₄, IL₁₀ na produção dos mastócitos, e da IL₅ na dos eosinófilos, duas das células que têm indiscutível importância na inflamação do asmático.

Por outro lado, sabe-se, também, que na interacção de mastócitos e eosinófilos intervêm as citocinas — para não falarmos na interacção de outras células, como o fibroblasto, que forma com o eosinófilo e mastócito um triângulo de extrema importância, pois o fibroblasto é capaz de regular o número, a função, o preenchimento granular do mastócito, e mesmo a síntese de

citocinas por esta célula, intervindo o mastocito no fibroblasto pela sua libertação de histamina, heparina, IL₁, e TNF (44).

A estimulação alérgica do mastocito, pela formação da ponte nas moléculas de Ig E, da superfície, faz com que este liberte várias citocinas, como a IL₃, IL₅ e GM-CSF, IL₆, TNF α , influenciando as três primeiras a activação de eosinófilos e basófilos (19), determinando a libertação de vários mediadores, entre os quais as proteínas cationica e básica major do eosinófilo, Leucotrieno C₄ (LT C₄) que, por sua vez, vão intervir na actividade mastocitária.

Por outro lado, admite-se que a libertação de TNF α pelo mastocito explica o aumento da selectina E e ICAM₁ observado na reacção alérgica tardia e que a IL₄ aumenta o recrutamento de eosinófilos e células T através da sua capacidade em estimular a expressão de VCAM₁ (27) promovendo a IL₅ a quimiotaxia dos eosinófilos.

INFLAMAÇÃO NEUROGENICA

Outra componente, igualmente, importante deste processo é o sistema nervoso autónomo (SNA). As vias aéreas contêm fibras motoras dos sistemas parassimpático e simpático, que actuam no músculo liso brônquico, glândulas submucosas e vasos sanguíneos.

Tendo sido o seu funcionamento descrito com alguma simplicidade, sabe-se, actualmente, que o controle do calibre das vias aéreas pelo SNA é muito mais complexo do que se supunha.

Admite-se que ele é devido a um equilíbrio entre duas vertentes — de excitação e de inibição, dos três sistemas de inervação do pulmão que se conhecem: o colinérgico, o adrenérgico e o não-adrenérgico não-colinérgico (NANC) (4,9,24).

As fibras colinérgicas (parassimpáticas) constituem a vertente de excitação, admitindo-se que este sistema seja o mais importante, no ser humano.

A sua participação na regulação do calibre brônquico envolve diversos mecanismos: receptores e vias aferentes, vias eferentes, e receptores nos órgãos alvo.

As acções dos mecanismos colinérgicos não são, igualmente, simples. Pelo contrário, fazem parte de uma complexa rede de interacções e interdependências com as células e mediadores da inflamação, que focámos anteriormente. Os me-

diadores libertados, na sequência de uma estimulação alérgica do mastocito, por exemplo, podem estimular os receptores aferentes, em particular os de irritação e fibras C, localizados no epitélio brônquico, cujas alterações induzem por um lado a libertação de mediadores e por outro a sua maior sensibilidade quer aos diversos mediadores quer a outros estímulos.

Existe, também, alguma evidência (24) da estimulação preferencial de alguns receptores como, por exemplo, os de irritação serem mais estimulados pela histamina, e as fibras C, mais pelas prostaglandinas.

Por outro lado, na sequência da estimulação, os receptores podem libertar neuropéptidos (4,5) que vão, obviamente, exercer as respectivas acções.

Os gânglios colinérgicos, situados na parede das vias aéreas, parecem, também, desempenhar um papel importante, como se de um centro de integração se tratasse, com a sua maior ou menor resposta aos estímulos colinérgico e à acção dos diferentes neuropéptidos modulada pela sua inervação adrenérgica, e com mastocitos localizados na sua vizinhança, cujos mediadores podem, quando libertados, modular, igualmente, a neurotransmissão.

Os sistemas adrenérgico e NANC são, potencialmente, relaxantes do músculo liso das vias aéreas, quer através de uma acção directa, quer por inibição da actividade colinérgica.

O sistema NANC, cujas fibras se localizam no vago em conjunto com as colinérgicas, tem sido responsabilizado como o factor de inibição mais importante nas vias aéreas humanas, em face da escassez relativa da inervação adrenérgica destas.

O seu estudo, porém, tem permitido a identificação de vários neurotransmissores — neuropéptidos (4,5,17,38) alguns dos quais, apenas, têm acções que podem contribuir para a dilatação das vias aéreas.

De facto, as acções dos neuropéptidos podem ser de broncodilatação ou broncoconstrição constituindo argumentação para quem admite possuir este sistema, por si só, uma vertente de inibição e excitação, para além de outras acções como o aumento da secreção de muco, de alteração da permeabilidade vascular e, ainda, de estimulação de células inflamatórias. A título de exemplo, poder-se-á citar que a substância P pode estimular a secreção de IL₁, TNF α e IL₆ pelo macrófago (36).

Completa-se, desta forma, o círculo vicioso:



que complica ainda mais os já complexos mecanismos da inflamação da asma ocupacional.

DIAGNÓSTICO DA A.O.

Outro ponto muito importante é o que concerne o diagnóstico da asma ocupacional que abordaremos, igualmente, de forma muito breve.

Como em qualquer outra entidade nosológica, a *anamnese* é o primeiro passo, fundamental, para o seu diagnóstico.

A história clássica, que nem sempre se obtém, é a do desencadear ou agravar das queixas do doente no local de trabalho, que melhoram durante o fim de semana e nas férias.

Mas, com frequência, os primeiros sintomas aparecem no fim do dia de trabalho, ou durante a noite, sendo comum a progressão da sua intensidade ao longo da semana de trabalho, o que se traduz pelo agravamento da função respiratória.

As exposições contínuas podem determinar uma deterioração progressiva, com intervalos livres cada vez mais curtos, até se tornarem inexistentes.

Na fase de hiperreactividade brônquica estabelecida diversos irritantes inespecíficos — infecções a vírus, ar frio, exercício, etc., — podem desencadear ou agravar os sintomas.

Um dos aspectos importantes para o diagnóstico é o da sensibilização, que ocorre durante um período de latência, que vai de semanas a anos, e que é fundamental na caracterização da afecção.

Como exemplo pode referir-se que os animais de laboratório podem sensibilizar em meses, os isocianatos têm um período médio de 2 anos, e outros agentes chegam aos 10 anos.

Este problema prende-se com o facto de se poder considerar o doente com uma asma pré-existente, o que vem adiar e complicar o diagnóstico.

Neste caso os sintomas podem ocorrer sem período de latência, relacionando-se, sobretudo, com a concentração e intensidade dos irritantes, aparecem durante o dia, e, geralmente, não se observa a progressão anteriormente referida.

A ocorrência, concomitante, de rinoconjuntivite ou rash cutâneo, especialmente nos doentes expostos a agentes químicos de alto peso molecular, favorece o diagnóstico de A.O.

Por todos estes problemas há quem prefira falar de DOENÇA ocupacional se existe sensibilização ao agente específico, AGRAVAMENTO ocupacional na situação de asma pré-existente, e de LESÃO ocupacional no caso do Síndrome de Disfunção Reactiva das Vias Aéreas (48).

Mas uma história sugestiva não é suficiente para fazer o diagnóstico. Uma história positiva tem uma boa sensibilidade (93%) mas fraca especificidade (45%) (3).

Por isso se tem recorrido aos meios complementares de diagnóstico.

Os *estudos imunológicos*, in vivo e in vitro, podem dar algum contributo mas não são, na generalidade, decisivos.

A *avaliação funcional respiratória* adquire, nesta entidade, um papel primordial, quer através de exames efectuados no local de trabalho, quer em laboratório.

As determinações seriadas do Débito Expiratório Máximo Instantâneo ou Peak Expiratory Flow (DEMI-PEF) no local de trabalho e em casa, cada 2 horas, podem contribuir para o diagnóstico.

O PEF conjugado com a história positiva tem uma sensibilidade de 100%, mas uma especificidade de, apenas, 45% (3).

Estas determinações dependem da colaboração do doente e, obviamente, esta levanta suspeitas por o doente ter a noção de que pode ganhar algo se os valores forem baixos.

A Prova de Provocação Inespecífica (PPI) embora consumidora de muito tempo, pode fornecer-nos elementos importantes, não só pela demonstração da existência da hiperreactividade brônquica, mas também pela evidência do seu agravamento com a exposição no ambiente laboral — o que pode ser comprovado no final de um dia de trabalho, após um período de exposição mínimo de 2 semanas.

A Prova de Provocação Específica (PPE) é decisiva. De facto, quer no local de trabalho, quer no laboratório — imitando aquele, a exposição ao agente sensibilizante pode desencadear uma reacção imediata ou tardia ou bifásica que nos permite fazer o diagnóstico.

Cartier (1994) propõe como metodologia: após anamnese, com identificação dos possíveis agen-

tes causais e eventual estudo imunológico, execução de uma PPI no local de trabalho. Se esta é negativa não existe A.O.

Se for positiva execução de PPE no laboratório cuja positividade dá o diagnóstico.

Se esta é negativa, ou antes de a executar, poder-se-á efectuar a monitorização com o PEF. No caso de este estudo ser sugestivo conduz a

execução de PPE no local de trabalho, cuja positividade dará o diagnóstico. Se o estudo com o PEF não é sugestivo, não existe A.O.

Pelos problemas discutidos, e pelas dificuldades de diagnóstico que a A.O. nos coloca, não podemos deixar de concordar com quem afirma que só um médico com experiência deve avaliar estes doentes.

BIBLIOGRAFIA

1. AGOSTINI, C.; CHILOSI, M.; ZAMBELLO, R.; et al — Pulmonary immune cells in health and disease: Lymphocytes — *Eur. Respir. J.* (1993), 6, 1378.
2. ALBELDA, S.M. — The role of endothelial — leukocyte interactions in the clinical disease and in vivo models of inflammation — in *Postgraduate Education Course* — Am. Acad. Allergy and Immunology, Chicago, 1993.
3. ALBERTS, WH AND BROOKS, SM — Advances in occupational asthma — *Clin. Chest. Med.* (1992) 13:2, 281.
4. BARNES, P. — Autonomic pharmacology of the airways — in *Pharmacology of The Respiratory Tract* — Ed. K. Chung and P. Barnes, Marcel Dekker, New York, 1993.
5. BARNES, P. — Role of neuropeptides in airway inflammation — in *Asthma consultant's course* — Am. Acad. Allergy and Immunology, Anaheim, 1994.
6. BOCHNER, B.S.; EBISAWA, M.; KNOL, E.F.; et al — The active role of the vascular endothelium in the development of tissue eosinophilia — in *Postgraduate Education Course* — Am. Acad. Allergy and Immunology, Chicago, 1993.
7. BROIDE, D.H. — Implicating cytokines in asthma — in *Asthma consultant's course* — Am. Acad. Allergy and Immunology, Anaheim, 1994.
8. BROOKS, S. — Occupational asthma — in *Bronchial Asthma: mechanisms and therapeutics* — Weiss, EB, Segal, MS; Stein, M. (Ed.) — Boston, Little Brown, 1985.
9. BUGALHO DE ALMEIDA, A. — Patogenia da Asma brônquica — in *Aspectos Práticos da Terapêutica da Asma Brônquica* — Ed. A. Bugalho de Almeida, Lisboa, 1992.
10. BUGALHO DE ALMEIDA, A. — Alergia, imunologia celular e inflamação — in 4.º Encontro de Lisboa sobre imunopatologia da obstrução das vias aéreas — Ed. A. Bugalho de Almeida e M. Freitas e Costa, Lisboa, 1992.
11. BUGALHO DE ALMEIDA, A. — Inflamação das Vias Aéreas e Asma Brônquica — in *Imunologia — Temas de Actualidade* — Ed. A. Palma-Carlos, L. Silva Carvalho, J. Brás Nogueira, FML, Lisboa 1994.
12. CALHOUN, W.J.; KELLEY, J. — Cytokines in the respiratory tract — in *Pharmacology of the Respiratory Tract* — Ed. K. Chung and P. Barnes, Marcel Dekker, New York, 1993.
13. CARTIER, A. — Definition and diagnosis of Occupational asthma — *Eur. Respir. J.* (1994) 7, 153.
14. CHANG-YEUNG, M. — Occupational Asthma — *Chest* (1990), 98, 148s.
15. CHANG-YEUNG, M and MALO, J.L. — Aetiological agents in occupational asthma — *Eur. Respir. J.* (1994), 7, 346.
16. CHUNG, K.F. — The eosinophil in airway inflammation: potential role and pharmacologic modulation — in *Pharmacology of the Respiratory Tract* — Ed. K. Chung, P. Barnes, Marcel Dekker, New York, 1993.
17. CRIMI, N. and MISTRETTA, A. — Non — adrenergic non — cholinergic nervous control of airways — *Eur. Respir. J.* (1989), 2, suppl. 6, 508s.
18. CRUMP, J.W.; PUERINGER, R.J. and HUNNINGHAKE, G.W. — Bronchoalveolar lavage and lymphocytes in asthma — *Eur. Respir. J.* (1991), 4, suppl. 13, 39s.
19. DAHINDEN, CA; BISCHOFF, SC; TAKAFUJI, S; et al — Cytokines and mediator release — in *Advances in Allergology and Clinical Immunology* — Ed. Ph. Godard, J. Bousquet, F.B. Michel — Parthenon Publis. Group, Lancs, 1992.
20. DENBURG, JA — Cytokines and structural cells in allergic inflammation — in *Advances in Allergology and Clinical Immunology* — Ed. Ph. Godard, J. Bousquet, F. B. Michel — Parthenon Publis. Group, Lancs, 1992.
21. FRIGAS, E.; MOTOJIMA, S.; GLEICH, G.J. — The eosinophilic injury to the mucosa of the airways in the pathogenesis of bronchial asthma — *Eur. Respir. J.* (1991), 4, suppl. 13, 123s.
22. GRANDEVIA, B. — Occupational asthma — *Med. J. Aust.* (1970), 2, 332.
23. GAUCHAT, J.F.; GASCAN, H.; RONCAROLO, M.G.; et al — Regulation of human Ig E synthesis, the role of CD4⁺ and CD8⁺ T cells and the inhibitory effects of

- interferon α — *Eur. Respir. J.* (1991), 4, suppl. 13, 31s.
24. HAHN, H.L. — Role of parasympathetic nervous system and of cholinergic mechanisms in bronchial hyperreactivity — *Bull. Eur. Physiop. Respir.* (1986), 22, suppl. 7, 112.
 25. HARLAN, J.M. — Mechanisms and consequences of leukocyte adherence to endothelium — in *Postgraduate Education Course* — Am. Acad. Allergy and Immunology, Chicago, 1993.
 26. HOGG, N.; CABANAS, C.; HARVEY, J.; et al. — Integrins and their activation — in *Progress in Immunology VIII* — Springer Verlag, Budapest, 1993.
 27. HOLGATE, ST. — Asthma: past, present and future — *Eur. Respir. J.* (1993), 6, 1507.
 28. HOLGATE, ST.; WILSON, J.R.; HOWARTH, P. — New insights into airway inflammation by endobronchial biopsy — *Am. Rev. Respir. Dis.* (1992), 145, 52.
 29. HOLT, P.G.; McMENAMIN, C.; SCHON-HEGRAD, M.A.; et al. — Immunoregulation of asthma: control of T lymphocyte activation in the respiratory tract — *Eur. Respir. J.* (1991), 4, suppl. 13, 6s.
 30. INDUSTRIAL INJURIES ADVISORY COUNCIL — Occupational asthma — London, H.M. Stationary Office, 1981.
 31. JOOS, G.F.; GERMONPRE, P.R.; KIPS, J.C.; et al. — Sensory neuropeptides and the human lower airways: present state and future directions — *Eur. Respir. J.* (1994), 7, 1161.
 32. KAY, A.B.; CORRIGAN, C.J.; FREW, A.J. — The role of cellular immunology in asthma — *Eur. Respir. J.* (1991), 4, suppl. 13, 105s.
 33. LACOSTE, J.Y.; CHANEZ, P.; PAGANIN, F.; et al. — Inflammation bronchique de l'asthmatique (Evaluation par biopsies bronchiques) — *Rev. Mal. Resp.* (1991), 8, 533.
 34. MAPP, CE; SAETTA, M.; MAESTRELLI, P.; et al. — Mechanisms and pathology of occupational asthma — *Eur. Respir. J.* (1994), 7, 544.
 35. NEWMAN TAYLOR, A.J. — Occupational asthma — *Thorax* (1980) 35, 241.
 36. OPPENHEIM, J.J.; WANG, J.M.; LLOYD, AW; et al. — The cytokine network: contributions of proinflammatory cytokines and chemokines — in *Progress in Immunology VIII* — Springer Verlag, Budapest, 1993.
 37. PAGGIARO, P.L.; BACCI, E.; PULERA, N.; et al. — Vagal reflexes and asthma — *Eur. Respir. J.* (1989), 2, suppl. 6, 502s.
 38. PAUWELS, R. — Asthma: managing the underlying disease — *Eur. Respir. Rev.* (1994), 4, 21, 291.
 39. PILEWSKI, J.M.; ALBELDA, S.M. — Adhesion molecules in the lung — *Am. Rev. Respir. Dis.* (1993), 148, 531.
 40. POWRIE, F.; COFFMAN, R.L. — Cytokine regulation of T cell function: potential for therapeutic intervention — *Immunology Today* (1993), 14:6, 270.
 41. RICCI, M. — T cells, cytokines, Ig E and allergic inflammation — *Int. Arch. Allergy Immunol.* (1992), 99, 165.
 42. ROBALO CORDEIRO, AJA — Ig E: estrutura, síntese e regulação da produção — in 4.º Encontro de Lisboa sobre imunopatologia da obstrução das vias aéreas, — Ed. A. Bugalho de Almeida e M. Freitas e Costa, Lisboa, 1992.
 43. ROBINSON, DS; HAMID, Q; YING S; et al. — Predominant TH₂ like bronchoalveolar T-lymphocyte population in atopic asthma — *N. Engl. J. Med.* (1992), 326, 298.
 44. ROCHE, WR — Fibroblasts and asthma — in *Immunology of Asthma* — National Heart and Lung Institut, London, 1991.
 45. ROMAGNANI, S; DEL PRET, G; MAGGI, E; et al. — Human TH₁ and TH₂ subsets — *Int. Arch. Allergy Immunol.* (1992), 99, 242.
 46. SANDERSON, C.J. — Interleukin 5 and eosinophilia — in *New concepts in asthma* — Ed. J. Tarayre, B. Vargaftig, E. Carrilla — MacMillan Press, London, 1993.
 47. SMITH, C.H.; BARKER, J.N.W.; LEE, T.H. — Adhesion molecules in allergic inflammation — *Am. Rev. Respir. Dis.* (1993), 148, S 75.
 48. SMITH, D. — Medical — legal definition of occupational asthma — *Chest* (1990) 98, 1007.
 49. SMITH, D.L.; DESHARO, R.D. — Bronchoalveolar lavage in asthma — *Am. Rev. Respir. Dis.* (1993), 148, 523.
 50. THORNHILL, M.H.; KYAN — AUNG, U; HASKARD, DE — IL₄ increases human endothelial cell adhesiveness for T cells but not for neutrophils — *J. Immunol.* (1990), 144, 3060.
 51. TONNEL, AB; LASSALLE, PH.; DELNEST, J; et al. — Endothelial cells and bronchial asthma — in *Advances in Allergology and Clinical Immunology* — Ed. Ph. Godard, J. Bousquet, F.B. Michel — Parthenon Publis. Group, Lanes, 1992.
 52. VENGE, P. — The eosinophil — in *Advances in Allergology and Clinical Immunology* — Ed. Ph. Godard, J. Bousquet, F. B. Michel — Parthenon Publis. Group, Lanes, 1992.
 53. De VRIES, J.E.; AVERSA, G.G.; PUNNONEN, J; et al. — Regulation of immunoglobulin E synthesis by cytokines — in *Advances in Allergology and Clinical Immunology* — Ed. Ph. Godard, J. Bousquet, F.B. Michel — Parthenon Publis. Group, Lanes, 1992.
 54. De WECK, AL; DAHINDEN, CA; BISCHOFF S. — Cytokines in the regulation of allergic inflammation — in *Advances in Allergology and Clinical Immunology* — Ed. Ph. Godard, J. Bousquet, F.B. Michel — Parthenon Publis. Group, Lanes, 1992.
 55. WEGNER, CD; WALLACE, RW — Adhesion molecules that regulate inflammatory cell interactions — in *Pharmacology of the Respiratory Tract.* — Ed. K.

- Chung and P. Barnes, Marcel Dekker, New York, 1993.
56. WELLER, DF — Intercellular interactions in the recruitment and functions of human eosinophils — *Int. Arch. Allergy Immunol.* (1992), 99, 178.
57. WIDDICOMBE, J. — Neurohumoral mechanisms in obstructive airways disease — in *Anticholinergic therapy in obstructive airways disease* — Ed. N.J. Grosse, Franklin Scientific Publications, London, 1993.