
ARTIGO ORIGINAL/ORIGINAL ARTICLE

Asma ocupacional na indústria têxtil: avaliação pela hiperreactividade brônquica e registo do DEMI*

Occupational asthma in the cotton textile industry: assessment by bronchial hyperreactivity and peak expiratory flow recording

J. TORRES DA COSTA¹, J. ALBERTO FERREIRA², EUNICE CASTRO², MARIANELA VAZ³, HENRIQUE BARROS⁴, J. AGOSTINHO MARQUES⁵, A. SOUSA PINTO⁶

¹ Assistente Hospitalar Graduado de Imunoalergologia, Unidade de Imunoalergologia, Hospital S. João, Porto.

² Interno Complementar de Imunoalergologia, Unidade de Imunoalergologia, Hospital S. João, Porto.

³ Chefe de Serviço, Directora da Unidade de Imunoalergologia, Hospital S. João, Porto.

⁴ Director do Serviço de Higiene e Epidemiologia da F. Medicina U. P.

⁵ Director de Serviço de Pneumologia, H. S. João e F. Medicina U. P.

⁶ Director do Departamento de Clínica Geral da F. Medicina U. P.

* Estudo realizado no âmbito das actividades da “Unidade de Estudo e Investigação de Doenças Respiratórias Profissionais”

Recebido para publicação: 01.11.29

Aceite para publicação: 02.03.21

RESUMO

Introdução: Na indústria têxtil, a exposição a poeiras de algodão e outras fibras vegetais está na origem de várias doenças respiratórias, como a asma ocupacional (AO) e bissinose (B). A distinção clínica entre as duas é pouco específica, assentando, essencialmente, no agravamento dos sintomas no 1.º dia de trabalho após afastamento de alguns dias, podendo ser o restante quadro clínico muito semelhante.

Objectivos: Avaliar a importância do estudo de hiperreactividade brônquica (HRB) e registo de DEMI no diagnóstico diferencial entre asma ocupacional e bissinose na indústria têxtil.

População e métodos: 62 trabalhadores de uma fição de algodão (32M, 30H), média de idades: 41,5±10,6 anos. Tempo de exposição a poeiras de algodão: 20,3±10,8 anos e sintomas respiratórios: 10,4±15,1 anos. Efectuada história clínica, testes cutâneos "prick", provas de função respiratória, prova de metacolina (M), registo do DEMI e doseamento de IgE total. O diagnóstico inicial foi estabelecido com base em critérios exclusivamente clínicos e revisto, posteriormente, de acordo com os resultados da avaliação da HRB e dos registos do DEMI.

Resultados: Diagnóstico inicial (história clínica): B: 16, AO: 25 e asma não ocupacional (A): 21 trabalhadores. Cinquenta e dois trabalhadores (84%) apresentaram PC20M ≤ 16mg/ml (média: 1,9±3,2 mg/ml). Verificaram-se variações do DEMI ≥ 20% em 25%, 68% e 100% dos trabalhadores e agravamento dos valores de DEMI em trabalho (impressão óptica) em 25%, 56% e 24% dos trabalhadores com B, AO e A, respectivamente. Diagnóstico final (história clínica, prova de metacolina e registo de DEMI): B: 20 (32%), AO: 23 (37%) e A: 19 (37%).

Dos 16 trabalhadores com B, 12 mantiveram diagnóstico e 4 foram classificados como AO (M positiva e agravamento do DEMI em trabalho). Dos 25 com AO, 14 mantiveram diagnóstico, enquanto 3 foram incluídos na A (DEMI sem variabilidade com exposição) e 8 na B (M negativa ou ausência de variabilidade do DEMI). Dos 21 com A, 16 mantiveram o diagnóstico e 5 foram reclassificados como AO (agravamento do DEMI em trabalho).

Diagnóstico final: B: 20, AO: 23 e A: 19 trabalhadores.

Conclusão: A caracterização da asma ocupacional na indústria têxtil necessita da avaliação da HRB e da confirmação da relação dos sintomas com a exposição, através do registo do DEMI.

REV PORT PNEUMOL 2002; VIII (2):

Palavras-chave: asma ocupacional; bissinose; hiperreactividade brônquica; DEMI; indústria têxtil.

ABSTRACT

In the textile industry, exposure to cotton dust and other vegetable fibres, is responsible for respiratory diseases such as occupational asthma (OA) and byssinosis (B). The clinical distinction between them lacks specificity and is based essentially on the worsening of the symptoms on the first day back to work after a few days of absence. The rest of the clinical picture may be very similar.

Objective: To assess the importance of the bronchial hyperreactivity (BHR) and Peak Flow Metter recording (PFMR) in the differential diagnosis of OA and B.

Methods: We evaluated 62 workers from the cotton industry (30M, 32F), mean age 41.5±10.6 years with regards to clinical history, skin prick tests, respiratory function tests, bronchial hyperreactivity to methacholine, PFMR and total IgE measurement. Mean exposure time to dust cotton was 20.3±10.8 years and the history of respiratory symptoms 10.4±15.1 years. The initial diagnosis was based, exclusively, on clinical parameters and was later reviewed according to the results of HRB and PFMR.

Results: Initial diagnosis (clinical history): B: 16 (26%), OA: 25 (40%) and non-occupational asthma (A): 21 (34%). Fifty-two workers (84%) had PC20M ≤ 16mg/ml (mean: 1.9±3.2 mg/ml). We observed an impairment of PEF values during exposure (visual assessment) in 25%, 56% e 24% of the workers and PEF variation > 20% at work 25%, 68% e 100% of the workers with B, AO and A, respectively. Final diagnosis (clinical history, BHR and PFMR): B: 20 (32%), OA: 23 (37%) and A: 19 (37%).

From the 16 workers with B, 12 kept the diagnosis and 4 were classified as OA (positive M and PEF impairment at work). From the 25 with OA, 14 kept the diagnosis, 3 were included in A (PEF without variability at work) and 8 in B (PC20M > 16 mg/ml or PEF without variability). From the 21 workers with A, 16 kept the diagnosis and 5 were reclassified as OA (PEF impairment at work).

Final diagnosis: B: 20, OA: 23 and A: 19 workers.

Conclusion: The characterization of occupational asthma in the cotton textile industry needs bronchial hyperreactivity evaluation and confirmation of the relationship between symptoms and exposure by the Peak Flow Metter recording.

REV PORT PNEUMOL 2002; VIII (2):

Key-words: occupational asthma; byssinosis; bronchial hyperreactivity; Peak Flow Metter; textile industry.

INTRODUÇÃO

Na indústria têxtil, a exposição a poeiras de algodão e outras fibras vegetais está na origem de doenças respiratórias ocupacionais, tendo a primeira descrição sido estabelecida no século XVIII por Ramazzini, que relacionou a presença de sintomas respiratórios com a exposição a fibras vegetais de linho, cânhamo e algodão^{1,2,3}.

Na década de cinquenta, Schilling e Goodman descreveram um síndrome particular nesta indústria, a *Bissinose*, definindo-a como uma doença respiratória crónica, secundária à exposição de fibras de algodão^{4,5,6}.

Nas últimas décadas, a prevalência da bissinose tem diminuído, em consequência das modificações operadas nos processos produtivos, como a introdução de circuitos fechados nas áreas de preparação do fio e a aplicação de sistemas de aspiração mais eficazes na redução do empoeiramento⁷.

Nas fiações têxteis, a(s) doença(s) respiratória(s) parecem assim depender dos níveis de empoeiramento, da duração da exposição⁸ e principalmente da contaminação da matéria-prima por endotoxinas de bactérias gram-negativas^{7,11,12,13}. Além destes factores ambientais, outros, como o consumo de tabaco⁹ e a presença de atopia¹⁰, influenciam a prevalência de doença respiratória ocupacional na indústria têxtil.

Em doentes com asma, a inalação de endotoxinas bacterianas desencadeia uma reacção de broncospasma, havendo, em asmáticos, uma relação entre a gravidade da asma e o teor de endotoxinas existente no pó doméstico¹⁴.

Em indivíduos saudáveis a provocação brônquica com endotoxinas desencadeia alterações inflamatórias das vias aéreas, com afluxo de neutrófilos e macrófagos^{15,16}, redução dos débitos expiratórios e um aumento transitório da hiperreactividade brônquica (HRB)^{12,15,16,17}, podendo a inalação de endotoxinas ser a causa da variação dos débitos expiratórios na exposição às poeiras de algodão^{9,11,12,18}.

Por outro lado, as variações dos débitos expiratórios ao longo do turno e a presença de HRB são características de asma e, no caso presente, de marcador de asma ocupacional por exposição a poeiras de algodão e seus contaminantes^{1,19,20,21,22}.

Contudo, o reconhecimento de asma ocupacional na indústria têxtil não é pacífico, referindo alguns autores que, em fiações de algodão, todas as doenças respiratórias relacionadas com a profissão devem ser consideradas como bissinose, independentemente das características dos sintomas, i.e., de apresentarem ou não agravamento dos sintomas no primeiro dia de trabalho após afastamento, de se acompanharem ou não de HRB, e de se observarem ou não de variações dos débitos expiratórios com a exposição²³.

Mas, mesmo admitindo a possibilidade de existência de asma na indústria têxtil, nem todas são de etiologia ocupacional, podendo observar-se formas independentes da ocupação apenas por ela agravada.

Dadas as dificuldades existentes na distinção entre asma ocupacional e não ocupacional, e entre estas e bissinose, fomos avaliar, em trabalhadores de fiações com sintomas respiratórios com características de asma (ocupacional ou não) ou de bissinose, se a determinação da HRB e a observação do registo seriado do débito expiratório instantâneo (DEMI) em exposição e afastamento permitem o diagnóstico diferencial entre estas patologias.

MATERIAL E MÉTODOS

De Junho de 1996 a Outubro de 1998, foram observados, na Consulta de Doenças Ocupacionais, 62 trabalhadores de uma fiação de algodão com características clínicas de bissinose e asma (ocupacional ou não)^{7,24}.

Os trabalhadores incluídos, 38 do 1.º turno de trabalho (06h-14h) e 24 do 2.º turno (14h-22h), tinham uma média de idades de 41,5±10,6 anos, 30 eram do sexo masculino e 32 do sexo feminino, apresentavam uma exposição a poeiras de algodão de 20,3±10,8 anos e sintomas respiratórios com 10,4±15,1 anos de evolução. A avaliação clínica foi baseada num inquérito adaptado do proposto pelo *Grupo de Estudo Epidemiológico de Doenças Respiratórias Ocupacionais da Academia Americana de Doenças Respiratórias*²⁵, após a validade da tradução ter sido testada por quatro observadores bilingues independentes. Os trabalhadores foram questionados quanto à persistência de sintomas das vias aéreas inferiores (opressão torácica, dispneia, pieira, tosse e expectoração), na ausência de infecções respiratórias.

Os hábitos tabágicos foram inquiridos, tendo sido classificados como ex-fumadores todos os que tinham deixado o consumo de tabaco há pelo menos um ano. O consumo de tabaco foi calculado com base no número de maços de cigarros fumados por dia e no número de anos de consumo (UMA).

A história profissional e a quantificação dos anos de exposição a poeiras de algodão foram determinadas durante o inquérito.

A relação dos sintomas respiratórios com a actividade profissional foi estabelecida com base nas questões que relacionavam o agravamento dos sintomas com o desempenho profissional: agravamento dos sintomas no local de trabalho, relação dos sintomas com os níveis de empoeiramento, remissão dos sintomas com o afastamento do local de trabalho, e agravamento dos sintomas no primeiro dia de trabalho após afastamento superior a 36 horas (i.e., à segunda-feira). Consideraram-se sintomas relacionados com a actividade profissional quando duas ou mais das quatro questões referidas foram respondidas afirmativamente.

Diagnóstico inicial

Com base nos sintomas apresentados o diagnóstico inicial foi estabelecido da seguinte forma:

No diagnóstico de **Bissinose (B)** utilizaram-se os critérios de Schilling²⁶.

Asma foi considerada na ausência de critérios de bissinose, quando houve referência a episódios paroxísticos de dispneia ou pieira desencadeados por irritantes inespecíficos²⁷.

Asma Ocupacional (AO) foi considerada na presença de sintomas de asma relacionados com ambiente profissional, na ausência de características de bissinose, i.e., ausência de agravamento de sintomas à segunda-feira.

Asma não Ocupacional (A) foi considerada na presença de critérios de asma, com história de sintomas anterior à exposição profissional, ou quando na ausência destes não havia referência à relação dos sintomas com a exposição profissional.

Revisão do diagnóstico

O diagnóstico inicial estabelecido com base nos critérios descritos foi revisto de acordo com a avaliação da HRB pela prova de metacolina (M) e do registo seriado do DEMI, tendo no diagnóstico final sido utilizado os seguintes critérios:

Asma Ocupacional (AO₁) – Agravamento dos sintomas respiratórios com a exposição, prova de metacolina positiva e agravamento do DEMI durante o período de trabalho (impressão óptica).

Asma não Ocupacional (A₁) – Prova de metacolina positiva, ausência de agravamento do DEMI durante o período de trabalho (impressão óptica).

Bissinose (B₁) – Sintomas respiratórios relacionados com a exposição, após exclusão de asma.

Medicação

Os trabalhadores foram questionados sobre a medicação efectuada, tendo sido instruídos para que a mesma fosse mantida durante o período de avaliação, i.e., 21 dias em trabalho e 21 dias em afastamento.

Os trabalhadores foram igualmente instruídos no sentido da suspensão da medicação que pudesse interferir com a realização de testes cutâneos “prick”, estudo funcional respiratório e avaliação da HRB, pelos períodos usualmente recomendados²⁸.

Estudo funcional respiratório

O estudo funcional respiratório foi realizado com pneumotacógrafo, *Welch-Allyn*®, no local de trabalho, na ausência de infecções respiratórias e com a suspensão de fármacos broncodilatadores pelos períodos usualmente recomendados.

A avaliação foi efectuada no primeiro dia de trabalho após um afastamento de pelo menos 36 horas (fim-de-semana). Para cada trabalhador, em cada ocasião, foi escolhido o melhor de três exames consecutivos. O volume máximo expirado no primeiro segundo (VEMS) foi comparado com o previsto para a idade, raça e sexo de cada trabalhador, tendo a percentagem assim obtida, bem como o valor absoluto, sido utilizados na análise dos resultados.

Hiperreactividade brônquica

A hiperreactividade brônquica (HRB) foi avaliada através da prova de Metacolina (M) pelo método de Cockcroft²⁹. O Pc20 de Metacolina (Pc20 M) foi definido como a concentração de M em que se observou uma redução do VEMS igual ou superior a 20% do valor inicial.

A prova iniciou-se com uma concentração de M de 0,03 mg/ml, tendo-se progredido, na ausência de resposta positiva, até à concentração máxima de 16 mg/ml.

Débito Expiratório Máximo Instantâneo

O débito expiratório máximo instantâneo foi efectuada com utilização de um “mini-wight peak flow meter” (WPFM), *Clement and Clark*®, de acordo com as indicações usualmente descritas³⁰.

O período de avaliação foi de 21 dias em trabalho e 21 dias em afastamento, com quatro avaliações diárias às 07h, 12h, 18h, 22h. Os trabalhadores foram instruídos para registarem em cada avaliação a melhor de três tentativas e para efectuarem uma avaliação do DEMI antes da utilização dos broncodilatadores.

Diariamente foi solicitado um registo da medicação utilizada, bem como a indicação da intensidade dos sintomas, com uma escala de pontuação de 0 a 3 (0 – ausente; 1 – ligeiro; 2 – moderado; 3 – intenso).

Caso houvesse falha em alguma avaliação, os trabalhadores foram instruídos para não preencherem o respectivo espaço.

A interpretação dos resultados foi efectuada com inspecção visual dos registos por médico com experiência nestas observações, tendo sido valorizados na interpretação os seguintes aspectos: variação circa-

diana do DEMI; turno de trabalho; medicação utilizada; sintomas descritos; amplitude das variações; variação entre dias de trabalho e fim-de-semana; comparação período de exposição e de afastamento^{30,31}.

O registo seriado do DEMI foi ainda avaliado com base nos seguintes parâmetros³⁰:

1. número de variações diárias superiores a 20%, em trabalho;
2. variação percentual da média em afastamento (afast) e exposição (exp):
(DEMI médio afast – DEMI médio exp/DEMI médio afast) x 100;
3. variação percentual da amplitude média em exposição:
(leitura mais elevada – menor leitura/média) x 100.

Atopia

A atopia foi avaliada por testes cutâneos “prick” com diferentes concentrações na face volar do antebraço³². Utilizou-se uma bateria de extractos da *Stalergen*[®] com os seguintes alérgenos: Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farinae, Lepidoglyphus destructor, Tyrophagus putrescentiae, Phleum, Secale cereale, Poa, Grama, Festuca, Artemisia, Parietária, Tanchagem, Cladosporium, Alternária, Aspergillus fumigatus, Aspergillus niger e Faneras de animais domésticos (cão e gato). Controlos positivo e negativo foram igualmente utilizados, com histamina (10 mg/ml) e cloreto de sódio a 0,25% em glicerol a 50%, respectivamente.

Atopia foi considerada presente quando pelo menos um dos extractos testados apresentava, aos 15 minutos, uma pápula superior à obtida no controlo positivo, na ausência de resposta no controlo negativo.

A IgE total foi determinada através do *UniCAP*[™] (Pharmacia and Upjohn Diagnostics[®] AB, Uppsala, Sweden) e o seu valor expresso em kU/L.

Estatística

Análise Estatística: as variáveis contínuas foram comparadas pela prova t de Student (entre dois grupos), ou por análise de variância (mais de dois grupos), quando a distribuição da amostra era normal. Consideraram-se significativas as diferenças com uma probabilidade igual ou inferior a 0,05.

RESULTADOS

Avaliação Clínica

De acordo com os critérios descritos para o diagnóstico inicial, 16 trabalhadores apresentavam características de brossinose, 21 de asma não ocupacional e 25 de asma ocupacional. Na tabela 1 descrevem-se as características de cada grupo.

Hiperreactividade brônquica

Dos 62 trabalhadores, 52 apresentaram prova de M positiva (i.e., Pc20 M ≤ a 16 mg/ml), tendo estes um Pc20 M médio de 1,9±3,2 mg/ml.

QUADRO I

Características de cada grupo, após a avaliação exclusivamente clínica

	Bissinose (16)	Asma ocup. (25)	Asma (21)
Sexo M/F	7 / 9	11 / 10	12 / 13
Idade (anos)	46,1 ± 7,9	42,8 ± 10,0	36,3 ± 11,3
Exposição (anos)	24,4 ± 9,5	22,3 ± 10,3	14,8 ± 10,5
Tabagismo (UMA)	2,6 ± 7,2	1,4 ± 4,0	1,9 ± 6,4
VEMS (%)	77,6 ± 18,9	78,5 ± 14,9	88,4 ± 12,8
Pc20 M ≤ 16 mg/ml	10 (62,5%)	21 (84%)	21 (100%)
Pc20M total (mg/ml)	8,4 ± 7,5	5,13 ± 6,33	0,38 ± 0,46
Pc20M (+) (mg/ml)	3,3 ± 3,9	2,88 ± 3,83	0,38 ± 0,46
DEMI variab. ≥ 20%	4	17	21
DEMI agrav. trabalho	4	14	5
DEMI variação (%) (trab./afast)	4,6 ± 6,8	12,4 ± 6,3	15,9 ± 6,5
DEMI var. (%) amplit. média. (trab./afast.)	5,8 ± 5,3	12,3 ± 5,5	16,7 ± 5,5

O Pc20 M apresentou correlação com o registo seriado do DEMI: variação percentual entre afastamento e trabalho ($r = -0,63$; $p < 0,001$) e variação percentual da amplitude média em trabalho ($r = -0,69$; $p < 0,001$).

No grupo de trabalhadores com diagnóstico inicial de asma (ocupacional e não ocupacional) observou-se o maior número de casos com prova de M positiva.

Registo do Débito Expiratório Máximo Instantâneo

No registo seriado do DEMI, 36 trabalhadores apresentaram um preenchimento incompleto. Para um total de 168 registos (2 x 21 dias, x 4 registos/dia), a percentagem de falhas foi de 2,8%, não tendo sido superior a 10% dos registos possíveis em nenhum caso. A maioria dos registos em falta foi observado no período de afastamento.

Aos trabalhadores que apresentaram no registo seriado do DEMI variações \geq a 20%, correspondeu um melhor VEMS basal (79,1±12,4 % vs 71,9±11,1 %; $p < 0,05$).

De acordo com o diagnóstico inicial, os trabalhadores com asma apresentaram o maior número de casos com variações superiores a 20%, as maiores diferenças percentuais entre afastamento e trabalho, bem como a maior amplitude média em exposição. Os trabalhadores com AO foram os que apresentaram mais casos com agravamento do DEMI em exposição à inspeção óptica, mas 25% dos trabalhadores com diagnóstico inicial de B e 23,8% com A apresentaram igualmente agravamento do DEMI em trabalho.

Os dois métodos de análise do registo seriado do DEMI (inspeção visual e análise estatística), apresentaram boa correlação entre si. O grupo que apresentava agravamento do DEMI em exposição à inspeção visual apresentava igualmente maior variação percentual entre afastamento e trabalho (15,5±5,2 vs 9,3±8,2%; $p < 0,0001$) e maior variação percentual da amplitude média (15,3±3,7 vs 10,3±7,5%; $p < 0,005$).

Diagnóstico

De acordo com os critérios para o diagnóstico inicial, 16 trabalhadores apresentavam bissinose, 25 asma ocupacional e 21 asma não ocupacional (Quadro II). Com base na história clínica, prova de metacolina e observação do registo seriado do DEMI por inspeção óptica e de acordo com os critérios já descritos, o diagnóstico foi revisto (Quadro III).

Bissinose

Dos dezasseis trabalhadores com o diagnóstico inicial de B, 4 apresentavam critérios de AO (prova de M positiva e agravamento do DEMI com a exposição).

Dos restantes 12, não se encontrou variabilidade do DEMI, pelo que mantiveram o diagnóstico inicial.

Asma ocupacional

Dos 25 com diagnóstico inicial de AO, apenas 14 cumpriam os critérios de diagnóstico desta patologia.

Dos restantes 11, 3 tinham M positiva e variabilidade do DEMI, mas sem relação com a exposição, pelo que foram incluídos no grupo com A.

QUADRO II

Resumo dos resultados da prova de metacolina e registos de DEMI, por patologia (critérios clínicos)

Diagnóstico (inicial)	Metacolina		DEMI > 20%		DEMI exposição	
	+	-	+	-	+	-
Bissinose (16)	10	6	4	12	4	12
Asma ocupacional (25)	21	4	14	11	5	16
Asma não ocup. (21)	21	0	5	16	5	16

QUADRO III

Revisão do diagnóstico após prova de M e registos do DEMI

Diagnóstico inicial (n)		Diagnóstico final (n)	
Bissinose:	16	Bissinose:	12
		Asma ocupacional:	4
		Asma não ocupacional:	0
Asma não ocupacional:	21	Asma não ocupacional:	16
		Asma ocupacional:	5
		Bissinose:	0
Asma ocupacional:	25	Asma ocupacional:	14
		Bissinose:	8
		Asma não ocupacional:	3

Oito não apresentavam variações do DEMI (dos quais 4 com M negativa), pelo que foram classificados como B.

Nos trabalhadores em que o diagnóstico final foi de bissinose, 8 casos não apresentavam agravamento dos sintomas na segunda-feira.

Asma não ocupacional

Todos aqueles com diagnóstico inicial de A apresentavam M positiva.

Cinco apresentavam agravamento do DEMI relacionado com a exposição, pelo que foram incluídos no grupo AO.

Dezasseis mantiveram o diagnóstico de A, enquanto dos 25 trabalhadores com o diagnóstico inicial de AO, em 8 não foi observada variabilidade do DEMI e em 3 esta não se relacionava com a exposição. Nos trabalhadores com o diagnóstico inicial de A, 5 apresentaram agravamento do DEMI com a exposição.

O Diagnóstico final ficou assim estabelecido: bissinose: 20, asma ocupacional: 23 e asma não ocupacional: 19 trabalhadores.

DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo, tal como já foi referido por outros autores, sugerem que com as actuais condições existentes nas fiações de algodão, há trabalhadores com sintomas respiratórios com características de asma ocupacional^{7,19,24}.

A distinção entre asma ocupacional e bissinose não se pode basear apenas na forma de apresentação dos sintomas, sendo necessário a avaliação da HRB e da variabilidade dos débitos expiratórios em exposição e afastamento para a distinção entre estas duas entidades.

Do ponto de vista clínico, a diferença entre asma ocupacional e bissinose assenta essencialmente no facto de os últimos apresentarem agravamento dos sintomas no primeiro dia de trabalho após afastamento de alguns dias (dispneia de segunda-feira) e de os sintomas surgirem 3 a 4 horas após o início da exposição, enquanto nos asmáticos estes surgem em simultâneo com a exposição³³.

Contudo, a distinção das duas entidades baseada nestes critérios é pouco específica, uma vez que muitos trabalhadores relacionam os sintomas respiratórios com níveis mais elevados de empoeiramento, os quais são usualmente atingidos à sexta-feira durante os períodos de manutenção das máquinas e limpeza dos salões^{24,34}, o que levou alguns autores a considerarem como bissinose toda a manifestação de doença respiratória relacionada com a indústria têxtil²³.

A asma ocupacional é uma doença caracterizada pela variação dos débitos expiratórios e HRB, atribuída a condições particulares do local de trabalho ou a um dado estímulo exclusivo desse mesmo local³⁵, sendo ponto-chave do diagnóstico a demonstração, de forma objectiva, da relação entre sintomas e a exposição a estímulos existentes e exclusivos do local de trabalho^{36,37}.

A referência, pelos trabalhadores, a sintomas relacionados com a exposição, não tem boa especificidade nem sensibilidade para o diagnóstico de asma ocupacional. Num estudo efectuado por J.L. Malo, 88% dos doentes com AO relacionavam os sintomas respiratórios com a ocupação, enquanto 76% dos indivíduos sem doença respiratória referiam melhorar durante o período de férias³⁸.

A avaliação da HRB é um outro aspecto importante na avaliação da AO. Contudo, a sua determinação isolada ou a sua variação com a exposição, não é suficiente para o diagnóstico de AO. Na asma induzida pela exposição à madeira do cedro-vermelho, a variação do Pc20 M apresentou uma sensibilidade e especificidade de 62% e 78%³⁹.

A provocação brônquica estandardizada com o agente suspeito é aceite como o método “gold standard” para se estabelecer onexo causal entre exposição e doença⁴⁰. Na sua ausência, o diagnóstico deve ser baseado numa história clínica compatível, com prova de M positiva e um registo seriado do DEMI em que se observe um agravamento com a exposição. Estes três critérios associados apresentam uma sensibilidade e especificidade de 100% e 95%, sendo de 86% e 89% respectivamente quando se usa o registo seriado do DEMI isolado³⁹.

Dada a sua rentabilidade, o registo seriado do DEMI com um WPFM em exposição e afastamento, é um método bastante popular na avaliação da AO, que, apesar da facilidade de utilização, apresenta aspectos metodológicos importantes quanto ao modo de utilização e interpretação dos resultados³⁰. Destes, salienta-se a necessidade de informar o indivíduo do modo de efectuar as avaliações e a obtenção em cada ponto de 3 resultados reprodutíveis³⁶. Na interpretação dos resultados, a utilização simultânea do registo de sintomas e a medicação utilizada diminuem os erros dependentes do observador^{41,42,43}.

Além destas recomendações técnicas, a avaliação de uma AO com registos seriados do DEMI necessita de uma boa aderência do doente, pois este tipo de avaliações é longo (comparando períodos de afastamento com exposição), apresentando uma interpretação dos resultados complicada e limitações na capacidade de identificar os agentes etiológicos³⁶.

Outros factores, como os erros na leitura e registo⁴⁴, a interferência da medicação utilizada, nomeadamente broncodilatadores e esteróides inalatórios^{31,45}, o desconhecimento sobre o tempo de afastamento necessário para a ocorrência de alterações^{46,47,48,49,50}, as exposições intermitentes⁵¹, a existência de reacções tardias⁵² ou de uma obstrução brônquica fixa com perda da variação entre exposição e afastamento⁵³ e a manipulação dos dados^{43,54}, podem dificultar a interpretação dos resultados.

A manipulação dos resultados é uma limitação séria à utilização do WPFM na avaliação AO para efeitos médico-legais. Este obstáculo pode ser contornado com o uso de WPFM que armazenem os resultados de forma oculta, impossibilitando assim a sua manipulação³⁶.

Num estudo efectuado por Quirce e col., com seis registos/dia, apenas 50% dos resultados registados eram idênticos aos do registo oculto do WPFM. Os restantes eram “inventados” ou surgiam com valores incorrectos⁵⁴.

O número de registos a efectuar por dia, a idade dos doentes e a duração do período de avaliação são outros factores que influenciam a adesão⁵⁵.

A investigação com o DEMI apresenta como vantagens o facto de a avaliação poder ser efectuada em ambulatório, nos fins-de-semana e férias; ser um método simples; não implicar uma metodologia dispendiosa; e ser útil na relação com a ocupação³⁶.

No presente estudo, os trabalhadores foram instruídos para deixarem em branco os espaços respeitantes às avaliações não efectuadas. Em 36 trabalhadores (58%) foram identificadas falhas que não ultrapassaram 10% dos registos possíveis, tendo as mesmas ocorrido em afastamento, não nos parecendo que tenham interferido com a interpretação dos resultados.

Neste estudo, foram avaliados 62 trabalhadores de fiações de algodão. Destes, e com base na avaliação dos sintomas previamente descrita, 16 tinham características de B, e 46 sintomas de A, dos quais 25 apresentavam características de AO.

Dos 16 casos com B, 10 tinham prova de M positiva, sendo a HRB inferior à observada no grupo de asmáticos, o que está de acordo com o observado em estudos anteriores^{7,19,20}. Entre os indivíduos com asma, aqueles que apresentavam características de AO tinham menor HRB que os com asma não ocupacional.

Pela interpretação dos sintomas, nem todos os trabalhadores identificados como asmáticos apresentavam prova de M positiva. Quatro trabalhadores inicialmente classificados com asma ocupacional apresentavam prova de M negativa, que pelos critérios clínicos não é suficiente para o diagnóstico de asma^{56,57}.

Nas fiações de algodão, há uma relação entre o aparecimento de HRB e a exposição a endotoxinas bacterianas^{7,58} e peptidoglicanos^{59,60}. Esta HRB acompanha-se de uma labilidade dos débitos expiratórios, sendo a sua identificação e relação com o ambiente de trabalho uma ferramenta importante no diagnóstico de AO^{35,36}.

Apesar da boa correlação existente entre o DEMI e a HRB avaliada pela prova de M, estes dois métodos observam aspectos distintos da labilidade brônquica, pelo que a sua avaliação deve ser complementar. O DEMI fornece-nos informações sobre labilidade brônquica e em certa medida sobre a gravidade da asma⁶¹.

Segundo Thiadens, a avaliação seriada do DEMI é um método importante para o diagnóstico de asma⁶²; contudo, apesar de apresentar uma boa especificidade, a sua sensibilidade depende muito do número de registos efectuados por dia⁶³.

Esta menor sensibilidade pode ser ultrapassada se forem efectuados um mínimo de 3 registos diários e utilizarmos as variações percentuais de amplitude média e máxima ou a média do desvio padrão⁶⁴.

Há em regra um ponto de equilíbrio, entre a eficácia do método e a adesão dependente do número de registos efectuados por dia: um maior número de registos aumenta a sensibilidade do método na identificação das variações ocorridas ao longo do dia, mas por outro lado pode resultar numa menor aderência³⁶.

Num estudo efectuado por Kunzli, a avaliação do DEMI no diagnóstico de asma apresentou uma sensibilidade e especificidade de 40,4% e 83,6%, respectivamente, e um valor preditivo positivo de 45,2%⁶⁵,

tendo o aumento do número de registos diários melhorado significativamente a sensibilidade do método^{62,66}.

Avaliações com menos de 4 registos por dia subestimam a variabilidade dos débitos e, como tal, a sensibilidade do método no diagnóstico de asma e na identificação das suas agudizações⁶⁷. Este número de registos diários parece ainda apresentar a melhor relação eficácia/adesão⁶⁵.

O aumento do número de determinações diárias do DEMI de 3 para 4 aumenta a sensibilidade, mas não a especificidade, a qual parece ser independente do número de avaliações diárias⁶⁴. Contudo, e apesar de melhorar pouco a especificidade, J.L. Malo sugere serem necessárias 4 avaliações diárias do DEMI para uma boa relação de especificidade e sensibilidade do método no diagnóstico de asma ocupacional⁶⁸.

No presente estudo, além de termos efectuado 4 avaliações diárias do DEMI, baseamos o diagnóstico de asma na presença de HRB avaliada pela prova de M, em presença de sintomas de asma, o que aumenta a eficácia do diagnóstico⁵⁶.

Um outro aspecto refere-se ao tempo durante o qual os registos devem ser efectuados. Nesta questão as opiniões são divergentes, aceitando-se em estudos individuais (i.e., não epidemiológicos) que a duração seja ponderada para cada caso. Nas situações em que a exposição é intermitente, quanto maior for a duração do período de avaliação, maior será a sensibilidade do método. Para exposições contínuas, a maioria dos autores sugerem um período de avaliação de duas semanas em trabalho e duas em afastamento³⁶.

No presente estudo, o DEMI foi avaliado 4 vezes por dia (07h, 12h, 18h, 22h), durante três semanas em trabalho e três em afastamento.

Com este regime de avaliação encontrámos uma correlação significativa entre a variação percentual do DEMI (variação entre afastamento e trabalho e a amplitude média em trabalho) com a HRB, facto já descrito por outros autores^{69,70}. Esta variabilidade, mais frequente nos atópicos, reflecte a maior prevalência de asmáticos entre estes últimos^{61,71}.

Encontrámos uma relação directa entre o VEMS basal e a variabilidade do DEMI. Em asmáticos está descrito uma maior variabilidade do DEMI em indivíduos com débitos expiratórios mais reduzidos⁶¹. No presente estudo o grupo com VEMS basal mais reduzido é constituído por trabalhadores com bissinose, os quais têm menor HRB e variabilidade do DEMI do que o grupo dos asmáticos. Além desse facto, os trabalhadores com asma toleram menos os seus sintomas respiratórios, pelo que tendem a afastar-se mais precocemente desta actividade, não apresentando por esse motivo débitos expiratórios tão reduzidos⁷.

Quanto à carga tabágica, e tal como o descrito por outros autores⁷¹, não encontrámos nenhuma relação desta com a maior ou menor variabilidade do DEMI.

Os débitos expiratórios podem apresentar variações dependentes do esforço da manobra expiratória, as quais podem atingir 16% em indivíduos saudáveis não fumadores^{30,71,72,73}. Alguns autores consideram que variações superiores a 10% não podem ser atribuídas ao WPFM ou à manobra, pelo que devem ter significado clínico ou estatístico⁷⁴. Neste estudo, e tal como sugerido por outros autores, aceitamos como característico de asma variações superiores a 20%^{36,65}.

Na análise dos resultados, a forma de interpretação mais divulgada é a da inspecção visual dos registos. Esta forma de análise parece ser suficientemente reprodutível e não apresentar grandes variações entre observadores⁷⁵.

A sua principal vantagem no estudo da AO, para além da sua simplicidade, assenta na maior facilidade em se relacionar uma redução dos débitos com a exposição a um dado estímulo, favorecendo uma análise dia-a-dia, permitindo identificar alterações secundárias a exposições intermitentes^{31,36}.

A inspecção visual do DEMI quando comparada com a prova de provocação específica, apresenta uma sensibilidade que varia entre 77% e 100%, dependendo esta dos agentes envolvidos e da terapêutica concomitante³⁶. Comparada com métodos de análise estatística, apresenta uma sensibilidade de 86% e especificidade de 71%³¹.

Contudo, há estudos que apresentam uma rentabilidade inferior para a inspecção visual. Liss e col. encontraram uma sensibilidade e especificidade de 72% e 53%. Estes valores podem ser explicados pelo

facto de os doentes serem seleccionados através de prova de provocação específica (positiva), o que, sendo mais restritivo, acarreta uma redução da especificidade de outras provas⁴².

Os métodos de análise estatística dos resultados do DEMI são mais morosos e alguns de difícil aplicabilidade, mas apresentam boa correlação quer com a clínica, quer com a avaliação da HRB pela prova de M⁷⁶.

Em estudos epidemiológicos, o DEMI deve ser avaliado com base na variação percentual da média das amplitudes (DEMI máximo – DEMI mínimo: média x 100), enquanto nas avaliações individuais deve ser utilizado o valor percentual do DEMI mínimo da manhã em relação ao melhor valor apresentado pelo doente⁴¹.

No presente estudo, a análise do registo seriado do DEMI apresentou resultados semelhantes, independentemente do método de análise utilizado (inspecção visual, número de variações superiores a 20%, a diferença da média do DEMI em trabalho e afastamento, e a variação média em trabalho).

Em alguns trabalhadores o diagnóstico inicial formulado com base na história clínica não apresentou concordância com a análise do registo do DEMI e a HRB: em quatro (25%) trabalhadores com diagnóstico inicial de B e cinco (23,8%) com A, observou-se um agravamento do DEMI em trabalho, enquanto em 11 (44%) com diagnóstico inicial de AO não houve agravamento do DEMI com a exposição laboral.

Este estudo demonstra que pelos critérios da presença de HRB e variabilidade do DEMI existem na indústria têxtil trabalhadores com sintomas respiratórios com características em tudo idênticas ao descrito como asma ocupacional noutros ramos de actividade.

Assim, na indústria têxtil, nomeadamente nas fiações de algodão, os trabalhadores com sintomas respiratórios necessitam de ser avaliados quanto à presença de HRB e variabilidade do DEMI entre afastamento e exposição para se poder estabelecer um diagnóstico diferencial entre bissinose e asma ocupacional.

Para o diagnóstico de bissinose não há comprovação laboratorial que nos permita com segurança confirmar o diagnóstico. A relação dos sintomas com o primeiro dia de trabalho (dispneia de segunda-feira) não é suficiente para estabelecer o diagnóstico, uma vez que alguns trabalhadores com asma ocupacional apresentam este tipo de agravamento. Para além disso, há um grupo de trabalhadores com sintomas respiratórios, relacionados com o ambiente de trabalho, e sem características de AO, que podem ser classificados como B, apesar de não apresentarem agravamento dos sintomas à segunda-feira.

Quando a bissinose foi inicialmente descrita, os níveis de empoeiramento e de endotoxinas eram superiores aos observados actualmente^{6,24}. A redução do teor de empoeiramento, e indirectamente dos seus contaminantes, bem como a existência de níveis de empoeiramento não uniformes, com valores mais elevados obtidos nos dias de manutenção das máquinas e limpeza dos salões, originou uma modificação da forma de apresentação dos sintomas respiratórios dos trabalhadores expostos a poeiras de algodão²⁴, permitindo que aqueles com sintomas mais intensos (i.e., asmáticos) possam tolerar melhor esta actividade. É assim possível observarem-se trabalhadores com asma ocupacional nas fiações de algodão, pelo que métodos objectivos que permitam o seu diagnóstico devem ser incluídos na avaliação de trabalhadores têxteis com sintomas respiratórios.

Correspondência:

José Castela Torres da Costa
R. Simões Reis, 58
3720 Oliveira de Azeméis

BIBLIOGRAFIA

1. RAMAZZINI B. De Morbis Artificum Diatriba. Traduzido por: Wright W. C. New York: Hafner Publishing Company 1964; 257.

2. KAY JP. Observations and experiments concerning molecular irritation of the lungs as one source of tubercular consumption; and on spinner's phthisis. *North Eng Med Surg J* 1831; 1: 348.
3. MARESKA J, HEYMAN J. Enquête sur le travail et la condition physique et morale des ouvriers employés dans le manufactures de coton, à Gond. *Ann Soc Med Gand* 1845; 16 (part 2): 5.
4. SCHILLING RSF, GOODMAN N. Cardiovascular disease in cotton workers: Part I *Br J Ind Med* 1952; 9: 146-153.
5. SCHILLING RSF. Byssinosis in cotton and other textile workers. *Lancet* 1953; 2: 261-265, 319-324.
6. ROACH SA, SCHILLING RSF. A clinical and environmental study of byssinosis in the Lancashire cotton workers. *Br J Ind Med* 1955; 17: 1-9.
7. TORRES DA COSTA J, MOREIRA DA SILVA JP, FERREIRA J, CAPÃO-FILIPPE M, MARIANELA VAZ, OLGA MAYAN, MARQUES A, SOUSA PINTO A. Variação anual dos débitos expiratórios em trabalhadores da indústria têxtil. Relação com exposição a endotoxinas bacterianas. *Rev Port Pneumol*, 1998; (IV), n.º 3: 243-269.
8. FISHWICK D, FLEATHER A, ANTHONY C, PICKERING C, MC NIVEN R, FARAGHER EB. Lung Function, Bronchial Reactivity, Atopic Status, and Dust Exposure in Lancashire Cotton Mill Operatives. *Am J Resp Crit Care Med* 1992; 145: 1103-1108.
9. CHRISTIANI DC, TING-TING Y, WEGMAN DH, EISEN EA, HE-LIAN D, PEI-LIEN L. Pulmonary Function Among Cotton Textile Workers. A Study of variability in Symptom Reporting, Across-Shift Drop in FEV₁ and Longitudinal Change. *Chest* 1994; 105: 1713-1721.
10. JONES RN, BUTCHER BT, HAMMED YY, DIEM JE, GLINDMEYER HW, LEHRER SB, HUGHES JM, WEILL H. Interaction of atopy and exposure to cotton dust in the bronchoconstrictor response. *Br J Ind Med* 1980; 37: 141-146.
11. KENNEDY SM, CHRISTIANI DC, EISEN EA, WEGMEN DH, GREAVES IA, OLENCHOCK SA, TING-TING Y, PEI-LIAN L. Cotton Dust and Endotoxine Exposure-Response Relationships in Cotton Textile Workers. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 194-200.
12. RYLANDER R, BAKE B, FISCHER JJ, HELANDER IM. Pulmonary function and symptoms after inhalation of endotoxines. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 981-986.
13. PLITMAN JD, SNAPPER JR. Effects of endotoxin on airway function. *Endotoxin and the lungs*, ed. Brigham KL, Marcel Dekker, New York 1994.
14. MICHEL O, KIPS J, DUCHATEAU J, VERTONGEN F, ROBERT L, COLLET H, PAUWELS R, SERGYSELS R. Severity of Asthma is related to endotoxin in house dust. *Am J Resp Crit Care Med* 1996; 154: 1641-1646.
15. READ MA, MEYRICK BO. Effects of endotoxin on lung endothelium. *Endotoxin and the lungs*, ed. Brigham KL, Marcel Dekker, New York 1994.
16. COOPER JAD, MERRIL WW, BUCK MG, SCHACHTER N. The Relationship between Bronchoalveolar Neutrophil Recruitment and Bronchoconstriction Induced by a Soluble Extract of Cotton Bracts. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 975-982.
17. WITEK TJ, MAZZARA CA, ZUSKIN E, BECK GJ, BUCK MG, SCHATTER N. Bronchial Responsiveness after Inhalation of Cotton Bract Extract. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 1579-1583.
18. SMITH T, HEDERICK D, HOUBA R, QUANJER PH. Dust-and Endotoxin-related Respiratory Effects in the Animal Feed Industry. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 1474-1479.
19. RYLANDER R, SCHILLING RSF, ROOKE GB, JACOBS RR. Effects after acute and chronic exposure to cotton dust: the Manchester criteria. *Br J Ind Med* 1987; 44: 577-579.
20. MERCHANT JA, BERNSTEIN IL. Cotton and other textile dusts. In: Bernstein IL, Chan-Yeung, Malo JL, Bernstein DI editors. *Asthma in workplace*. Marcel Dekker, inc New York 1993.
21. SEPULVEDA MJ, CASTELLAN RM, HANKINSON JL, COCKE JB. Acute lung function response to cotton dust in atopic and non-atopic individuals. *Br Ind Med* 1984; 41: 487-491.
22. U.S. DEPARTMENT OF LABOUR, NATIONAL INSTITUTE FOR OCUPACIONAL SAFETY AND HEALTH. Cotton dust title 29: Code of Federal Regulations. Part 1910.1043.
23. CHRISTIANI DC, TING YE, WEGMAN DH, EISEN EA, DAI HL, LU PL. Cotton dust exposure, across-shift. Drop in FEV₁, and five-year change in lung function. *Am J Resp Crit Care Med* 1994; 150: 1250-1255.
24. TORRES DA COSTA J, BARROS H, MACEDO JA, RIBEIRO H, OLGA MAYAN, SOUSA PINTO A. Prevalência de doença respiratória na indústria têxtil. Relação com os níveis de empoeiramento. *Acta Med Port* 1998; 11: 301-309.
25. FERRIS BG. Epidemiology standardization project. *Am Rev Resp Dis* 1978; 118 (sup): 55-88.
26. SCHILLING RSF, VIGILIANI EC, LAMMERS B, VALIC F, GILSON JC. Texto de conferência sobre Bissinose. Livro de resumos do 14.º Congresso de Medicina Ocupacional. Madrid, Espanha; 1963; 137-145.
27. INTERNATIONAL CONSENSUS REPORT ON DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF ASTHMA. *Allergy* 1992; 47 suplemento 13.

28. EISER NM. Bronchial provocation tests 205-106, in *Bronchial Hyperresponsiveness*, Ed Nadel JA, Pauwels R, Snashall PD. Blackwell Scientific Pub. Oxford 1987.
29. COCKCROFT DW, KILLIAM DN, MELLON JJA et col. Bronchial reactivity to inhaled methacholine: a method and clinical survey. *Clin Allergy* 1977; 7: 235-243.
30. JAIN P, KAVURU M, EMERMAN C, AHMAD M. Utility of peak expiratory flow monitoring. *Chest* 1998; 114: 861-876.
31. HENNEBERGER PK, STANBURY M, TRIMBATH L, KIPEN H. The use of portable peak flow meters in the surveillance of occupational asthma. *Chest* 1991; 100: 1515-1521.
32. OSTERBALLE O, WEEKE B. A new lancet for skin prick testing. *Allergy* 1979; 34: 209-212.
33. HAMILTON JD, GERMINO VH, MERCHANT JA, LUMSDEN JC, KILBORN KH. Byssinosis in a nontextile worker. *Am Rev Respir Dis* 1973; 107: 464-466.
34. TORRES DA COSTA J, HENRIQUE BARROS, MACEDO JA, HELENA RIBEIRO, OLGA MAYAN, SOUSA PINTO A. Sintomas respiratórios na indústria têxtil. Prevalência na região do Vale do Ave. *Acta Médica Portuguesa* 1997; 10: 7-14.
35. BERNESTEIN I, CHAN-YEUNG M, MALO J, BERNSTEIN D. Definition and classification of asthma. In: *Asthma in the workplace*. Marcel Dekker Inc, Ed Bernestein I, Chan-Yeung M, Malo J, Bernstein D New York 1993, pag 2.
36. MOSCATO G, GODNIC-CVAR J. Statement on self-monitoring of peak expiratory flows in the investigation of occupational asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995; 75: 233-238.
37. BERNESTEIN DAVID. Definition and classification of asthma. In: *Asthma in the workplace*. Marcel Dekker Inc, Ed. Bernestein I, Chan-Yeung M, Malo J, Bernstein D New York 1993, pág 103-119.
38. MALO JL, GHEZZO H, L'ARCHHEVEQUE J, LAGIER F, PERRIN B, CARTIER A. Is the clinical history a satisfactory mean of diagnosing occupational asthma. *Am Rev Resp Dis* 1992; 146: 71-75.
39. COTE J, KENNEDY S, CHAN-YEUNG M. Sensitivity and specificity of PC20 and peak expiratory flow rate in cedar asthma. *J. Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 592-598.
40. MALO JL. Application of Provocative Challenge Studies in the Diagnosis of Occupational Asthma. *Immunol Clin of North America* 1992; 12 (4): 879-896.
41. LISS GM, TARLO SM. Peak expiratory flow rates in possible occupational asthma. *Chest* 1991; 100: 63-69.
42. HETZEL M, CLARK T. Comparison of normal and asthmatic circadian rhythms in peak expiratory flow rate. *Thorax* 1980; 35: 732-738.
43. MALO JL, L'ARCHEVÊQUE J, TRUDEAU C, D'AQUINO C, CARTIER A. Should we monitor peak expiratory flow rates or record symptoms with a simple diary in the management of asthma? *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91: 702-709.
44. REDLINE E, WRIGHT C, KATTAN M, KERESMAR C, WEISS K. Short-term compliance with peak flow monitoring results from a study of inner city children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 1996; 21: 203-210.
45. ROSENMAN J. Asthma and Work: How do you diagnose the association. *Chest* 1991; 100: 1481-1482.
46. BURG PS. Diagnosis of occupational asthma. *Clinical and Experimental Allergy*, 1991; 19: 649-652.
47. ALLARD C, CARTIER A, GHEZZO H, MALO JL. Occupational asthma due to various agents. Absence of clinical and functional improvement at an interval of more years after cessation of exposure. *Chest* 1990; 96: 1046-1049.
48. MOLER DR, BROOKS SM, MCKAY RT. Chronic asthma due to toluene diisocyanate. *Chest* 1986; 90: 494-499.
49. BRUG PS. New developments in occupational asthma. *Br Med Bull* 1992; 48: 221-230.
50. FABRI LM, PICOTTI G, MAPP CE. Late asthmatic reactions, airway inflammation and chronic asthma in TDI sensitized subjects. *Eur Resp J* 1991; 13: 136-138.
51. TORRES DA COSTA J. Asma Ocupacional. In *Temas de Medicina: Asma Brônquica*. Ed. A Segorbe Luís; 2000: 117-147.
52. SCHLUETER DP. Environmental challenge. *Allergy Proc* 1989; 10: 339-344.
53. PAGGIARO P, LOI A, ROSSI O. Follow up study of patients with respiratory disease due to toluene diisocyanate. *Clin Allergy* 1984; 14: 463-469.
54. QUIRCE G, CONTRERAS A, DYBUNCIO A, CHAN--YEUNG M. Peak expiratory flow monitoring is not a reliable method for establishing the diagnosis of occupational asthma. *Am J Resp Crit Care Med* 1995; 152: 1100-1102.
55. MALO J, TRUDEAU C, GHEZZO H, L'ARCHEVÊQUE J, CARTIER A. Do subjects investigated for occupational asthma through serial peak expiratory flow measurements falsify their results? *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 601-607.
56. TOELLE G, PEAT K, SALOME M, MELLIS M, WOOLCOCK J. Towards a definition of asthma for epidemiology. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 633-637.
57. CHATKIN J, TARLO S, LISS G, BANKS D, BRODER I. The outcome of asthma related to workplace irritant exposure. A comparison of irritant-induced asthma and aggravation of asthma. *Chest* 1999; 116: 1780-1785.
58. ZOCK J, HOLLANDER A, HEEDERICK D, DOUWES J. Acute lung function changes and low endotoxines exposure in the potato processing industry. *Am J Ind Med* 1998; 33: 384-391.

59. VERHOEF J, KALTER E. Endotoxic effects of peptidoglycan. In J W ten Cate H R Buller, and a Sturk, editors. Bacterial endotoxins: Structure, Biomedical significance, and detection with the limulus Amebocyte Lysate Test. Alan R Liss New Yorck 1985: 101-112.
60. BURROUGHS M, ROZDZINKI E, GEELENS, TUOMANEN E. A structure-activity relationship for induction of meningeal inflammation by muramyl peptides. 1993; 92: 297-302.
61. TIMONEN K, NIELSEN J, SCHWARTZ J, GOTTI A, VONDRA V, GRATZIOU C, GIAEVER P, ROEMER W, BRUNEKREEF B. Chronic respiratory symptoms, skin test results, and lung function as predictor of peak flow variability. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 776-782.
62. THIADENS H, DE BOCK G, DEKKER F, HUYSMAN J, VAN HOUWELINGEN J, SPRINGER M, POSTMA D. Value of measuring diurnal peak flow variability in the recognition of asthma: a study in general practice. *Eur Respir J* 1998; 12: 842-847.
63. HIGGINS G, BRITTON R, CHINN S, JONES D, JENKINSON D, BURNEY J. The distribution of peak expiratory flow variability in a population sample *Am Rev Resp Dis* 1989; 140: 1368-1372.
64. ZURIK M, LIARD R, SEGALA C, HENRY C, KOROBAEFF M, NEUKIRCH F. Peak Expiratory Flow Rate Variability in Population Surveys. Does the Number of Assessments Matter? *Chest* 1995; 107: 418-423.
65. KUNZLI N, STUTZ E, PERRUCHOUD A, BRANDLI O, TSCHOPP EM, BOLOGNINI G, KARRER W, SCHINDLER C, ACKERMANN-LIEBRICH U, LEUENBERGER P. Peak flow variability in the SAPALDIA study. Its validity in screening for asthma-related conditions. *Am J Resp Crit Care Med* 1999; 160: 427-434.
66. LEBOWITZ M, KRYZANOWSKI M, QUACKENBOSS J, O'ROURK M. Diurnal variation of PEF and its use in epidemiological studies *Eur Respi J* 1997; 10 (sup 24): 49s-56s.
67. D'ALONSO G, STEINIANS, KELLER A. Measurements of morning and evening airflow grossly underestimate the circadian variability of FEV₁ and peak expiratory flow rate in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1097-1099.
68. MALO L, CÔTÉ J, CARTIER A, BOULET P, ARCHEVÊQUE J, CHAN-YEUNG M. How many times per day should peak expiratory flow rates be assessed when investigating occupational asthma? *Thorax* 1993; 48: 1211-1217.
69. KERSJENS A, BRAND P, JONG P, KOETER G, POSTMA D. Influence of treatment on peak expiratory flow and its relation to airway responsiveness and symptoms. *Thorax* 1994; 49: 1109-1115.
70. SEARS M, BURROWS B, FLANNERY E, HERBISON G, HEWITT C, HOLDAWAY D. Relation between responsiveness and serum IgE, in children with asthma and in apparent normal children 1991; 325: 1067-1071.
71. ZOCK JO, HEEDERIK D, BRUNEKREEF B. Influence of shift work and host factors on endotoxin-related acute peak flow changes. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 139: 137-142.
72. LEE H, PHOON W. Diurnal variation in peak expiratory flow rate among workers exposed to toluene diisocyanate in the polyurethane manufacturing industry. *British J Indus Med* 1992; 49: 423-427.
73. NEUKIRCH F, LIARD R, SEGALA C, KOROBAEFF M, HENRY C, COOREMAN J. Peak expiratory flow variability and bronchial responsiveness to methacholine: an epidemiological study in 117 workers. *Am Rev Resp Dis* 1992; 146: 71-75.
74. HEGEWALD M, CRAPO R, JENSEN R. Intraindividual peak flow variability *Chest* 1995; 107: 156-161.
75. WINCK J, DELGADO J, VANZELLER M, GUIMARÃES T, TORRES S, SAPAGE J. Monitorização dos débitos expiratórios máximos instantâneos no diagnóstico da asma ocupacional dos corticeiros. *Rev Port Imunoalergologia* 1999; 4: 211-215.
76. REDDEL H, SALOMÉ C, PEAT J, WOOLCOK A. Which index of peak expiratory flow is most useful in the management of stable asthma? *Am J Resp Crit Care Med* 1995; 151: 1320-1325.