

# Avaliação de atopia em trabalhadores da indústria têxtil. Comparação de dois métodos\*

J. TORRES DA COSTA<sup>1</sup>, J. ALBERTO FERREIRA<sup>2</sup>, EUNICE CASTRO<sup>2</sup>, MARIANELA VAZ<sup>3</sup>, HENRIQUE BARROS<sup>4</sup>, J. AGOSTINHO MARQUES<sup>5</sup>, A. SOUSA PINTO<sup>6</sup>

## RESUMO

**Introdução:** Das doenças respiratórias relacionadas com a actividade laboral, a asma ocupacional é a que apresenta maior morbilidade e significado epidemiológico.

Na sua etiologia estão implicados múltiplos factores: a atopia, a HRB, os hábitos tabágicos, a idade e a proximidade da fonte alérgica.

Na demonstração de atopia, os testes cutâneos *prick* (TCP) são considerados o método "gold standard", no entanto, devido à dificuldade da sua realização em estudos epidemiológicos, vários autores têm recorrido com boa eficácia aos testes *in vitro*.

**Objectivo:** Comparar a eficácia de dois testes específicos de multialérgénios (TEM) (Phadiatop<sup>®</sup> e Stallertest<sup>®</sup>), com os TCP, na pesquisa de atopia em trabalhadores da indústria têxtil.

**População e métodos:** 462 trabalhadores de uma fição de algodão (M: 233; F: 229), idade média: 45±8,4 anos. Tempo médio de exposição a poeiras de algodão: 23±9,7 anos. Destes, 144 apresentavam sintomas respiratórios (asma: 60, binnose: 32, tosse crónica: 13, bronquite crónica: 11, rinite: 103). Fumadores: 104. Efectuada entrevista clínica, TCP, provas funcionais respiratórias, estudo imunológico: IgE total, Phadiatop<sup>®</sup> (189 trabalhadores) e Stallertest<sup>®</sup> (273 trabalhadores).

**Resultados:** A IgE total foi mais elevada no grupo dos atópicos: 161,2±215 vs 80,9±133 kU/L; p<0,0001. Os TCP foram positivos em 88 (19,1%) e os TEM em 68 (16,9%) dos trabalhadores. Comparados com os TCP, os TEM apresentam valores de sensibilidade e especificidade de 44,5% e 90,3% (Phadiatop<sup>®</sup>) e 34,4% e 94,3% (Stallertest<sup>®</sup>). Analisando o grupo dos sintomáticos, a sensibilidade e especificidade sobe para 83,3% e 93% (Phadiatop<sup>®</sup>) e 75% e 95,3% (Stallertest<sup>®</sup>).

**Conclusão:** Dada a baixa eficiência dos TEM na pesquisa de atopia neste grupo de trabalhadores, não nos parece que estes testes *in vitro* possam ser utilizados como alternativa aos TCP no rastreio de atopia em estudos epidemiológicos de patologia ocupacional.

**Palavras chave:** atopia, asma ocupacional, estudos epidemiológicos, Phadiatop, Stallertest.

## SUMMARY

### ASSESSMENT OF ATOPY IN TEXTILE INDUSTRY WORKERS. COMPARISON OF TWO METHODS

**Introduction:** Among occupational respiratory diseases, occupational asthma has the highest morbidity and epidemiologic significance. Several factors are implied in its etiology, namely atopy, bronchial hyperreactivity, smoking status, age and proximity to the allergenic source. Skin prick tests (SPT) are considered the gold standard for demonstration of atopy; however due to the difficulty in its execution in epidemiologic studies, various authors have used *in vitro* tests with good results.

**Objective:** To compare the efficacy of two multiallergenic *in vitro* tests (MAT) (Phadiatop<sup>®</sup> and Stallertest<sup>®</sup>) with the SPT in the assessment of atopy in textile industry workers.

**Population and methods:** in a sample of 462 cotton textile workers (M: 233; F: 229), mean age: 45±8.4 years

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"

and mean exposure time to cotton dust: 23±9.7 years, 144 presented respiratory symptoms (asthma: 60; binnosinosis: 32; chronic cough: 13; COPD: 11 and rhinitis: 103). Smokers: 104. Clinical evaluation, SPT, lung function tests, total IgE and the two MAT: Phadiatop® (189 workers) and Stallertest® (273 workers) were performed.

**Results:** Total IgE values were higher in the atopic group: 161.2±215 vs 80.9±133 kU/L;  $p < 0.0001$ . SPT were positive in 88 (19.1%) and MAT in 68 (16.9%) of workers. Compared with the SPT, MAT presented global sensitivity and specificity of: 44.5% and 90.3% (Phadiatop®) and 34.4% and 94.3% (Stallertest®). Analysing only the symptomatic group, sensitivity and specificity increased to 83.3% and 93% (Phadiatop®), and to 75% and 95.3% (Stallertest®).

**Conclusion:** Due to the low efficiency of the two MAT in this population, we do not recommend the use of in vitro tests in substitution of SPT in the assessment of atopy in epidemiological studies of occupational diseases.

**Keywords:** atopy, epidemiological studies, occupational asthma, Phadiatop, Stallertest.

## INTRODUÇÃO

As doenças relacionadas com a actividade laboral, nomeadamente as que atingem o aparelho respiratório acarretam importantes encargos sócio-económicos para a sociedade.<sup>1,2</sup>

De entre as várias formas de manifestação este envolvimento salienta-se: o edema laríngeo, a bronquite industrial, a bronquiolite obliterante, a bronquite crónica, a binnosinose (B), a asma ocupacional (AO), o síndrome de disfunção reactiva das vias aéreas e o agravamento de doença respiratória prévia.<sup>3</sup>

De todas estas manifestações, a bronquite crónica é a mais frequente,<sup>4</sup> mas é a asma ocupacional que apresenta maior morbidade e significado epidemio-lógico.<sup>5</sup>

A relação entre asma e ocupação pode-se estabelecer de duas formas: por sensibilização do trabalhador a alérgenos existentes no local de trabalho ou por agravamento de asma pré-existente secundário à acção irritativa de vários poluentes ocupacionais.<sup>6</sup>

De uma forma geral, na idade adulta, aceita-se que a ocupação possa ser responsável pelo aparecimento de 2 a 10% da globalidade das asmas.<sup>7</sup>

No sistema de compensação do Estado de Ontário, entre 1984 e 1988 foram registados 469 casos de asma relacionada com a profissão<sup>8</sup>, enquanto que no "Survey of Work and Occupation Related Diseases" (SWORD) em Inglaterra, a AO (definida como asma secundária à sensibilização a alérgenos exclusivamente encontrados no local de trabalho) apresentou entre 1989 e 1991 uma

incidência anual de 20 casos (25% das doenças profissionais com manifestações respiratórias). As profissões que apresentaram maior incidência de AO foram as ligadas à manipulação ou armazenamento de farinhas e cereais (27%), à exposição a isocianatos (19%), à indústria das madeiras (8%) e à indústria de plásticos (4%).<sup>8</sup>

Nas últimas décadas, tem-se observado um aumento do número de casos de AO, que parece estar relacionado com a crescente industrialização, com o aumento dos níveis de poluição e com o aumento do número de matérias primas e produtos intermédios.<sup>9</sup> A sua prevalência varia consoante o tipo de exposição, considerando-se que 5% a 25% dos trabalhadores de um ramo de actividade possam estar sensibilizados, dependendo dos agentes envolvidos, dos processos industriais em causa e das medidas preventivas e de segurança existentes nas empresas.<sup>10,11</sup>

Quanto à sua etiopatogenia, a AO é um "puzzle" em que múltiplos factores têm um papel ainda não totalmente esclarecido.<sup>12</sup> A HRB, a atopia, os hábitos tabágicos, a idade e a proximidade da fonte alérgica são os mais frequentemente implicados.<sup>13</sup>

A indústria têxtil é considerada um dos ramos de actividade onde as doenças respiratórias de índole profissional têm grande importância, quer pelo número de trabalhadores envolvidos, quer pelo ambiente agressivo a que estes estão expostos.<sup>14,15,16</sup>

Nesta indústria, a binnosinose é a patologia respiratória mais conhecida, sendo caracterizada por dispneia e opressão torácica, relacionada com a exposição a poeiras de algodão e com a particularidade destes sintomas apresentarem maior intensidade à segunda-feira com o reinício da exposição, tendendo a atenuar-se ao longo da semana.<sup>17</sup> Mas nem todos os trabalhadores apresentam os sintomas respiratórios com estas características. Alguns referem um quadro clínico em tudo idêntico à AO descrito noutras indústrias.<sup>15</sup>

A inalação de endotoxinas bacterianas, contaminantes usuais do algodão, pode desencadear um quadro de HRB, com características em tudo idênticas às descritas para a AO.<sup>18,19</sup>

Neste contexto, a atopia pode ser um factor de risco para o aparecimento de AO em trabalhadores expostos a poeiras de algodão.<sup>20</sup>

A atopia é definida como a predisposição hereditária para a produção de imunoglobulina E (IgE) em resposta ao contacto com alérgenos.<sup>21</sup> Esta pode ser demonstrada *in vivo*, através de testes cutâneos *prick* (TCP), ou *in vitro* pela demonstração no soro de níveis elevados de IgE total ou presença de IgE específica.<sup>22</sup>

Destes métodos, os TCP são o critério usualmente utilizado na definição de atopia e após as alterações introduzidas por Pepys em 1975 visando melhorar a fiabilidade e reprodutibilidade, foram reconhecidos como o teste "gold standard" para o estudo da sensibilização alérgica.<sup>23</sup> A recente introdução de extractos alérgicos estandardizados veio ainda reforçar a sua qualidade.<sup>24</sup>

Como grandes vantagens, os TCP apresentam resposta imediata, com resultados disponíveis em poucos minutos, baixo custo, disponibilidade de um elevado número de alergénios para testar e uma elevada sensibilidade e especificidade.<sup>25</sup>

O risco, embora raro, de reacções sistémicas, a existência de lesões cutâneas extensas, a presença de dermatografismo ou a utilização de certos fármacos (antihistamínicos, corticosteroides, antidepressivos tricíclicos, fenotiazinas, quetotifeno), são algumas das situações em que a sua utilização é limitada ou desaconselhada.<sup>25</sup>

Devido às dificuldades que os TCP apresentam em estudos epidemiológicos e apesar da sua maior sensibilidade e especificidade, vários autores têm recorrido a testes *in vitro* para a pesquisa de atopia.<sup>26</sup>

Tendo em vista a redução de custos, testes *in vitro* em que vários antigénios de alergénios ambientais comuns estão incluídos na mesma fase sólida, de que são exemplos o Phadiatop® e o Stallertest®, têm sido utilizados em estudos epidemiológicos no despiste de atopia.<sup>26, 27, 28</sup>

No presente estudo fomos avaliar a prevalência de atópicos entre trabalhadores da indústria têxtil e simultaneamente comparar a eficácia de dois testes de multialergénios (Phadiatop® e Stallertest®) no rastreio de atopia.

## POPULAÇÃO

Foram avaliados 462 trabalhadores de uma fiação de algodão (233 sexo masculino/229 sexo feminino). Em 1999, na altura da avaliação apresentavam uma idade média de 45±8,4 anos e uma exposição a poeiras de algodão de 23±9,7 anos.

## MÉTODOS

### *Avaliação Clínica*

Todos os trabalhadores foram avaliados pelo médico de trabalho da empresa. A entrevista clínica foi baseada num inquérito adaptado do elaborado pelo Grupo de Estudo Epidemiológico de Doenças Respiratórias Ocupacionais da Academia Americana de Doenças Respiratórias,<sup>29</sup> após a sua tradução ter sido testada por quatro observadores bilingues independentes.

Os trabalhadores foram questionados quanto à existência de forma persistente (i.e. na ausência de infecções respiratórias), de sintomas das vias aéreas superiores (rinorreia, espirros e obstrução nasal) e das vias aéreas inferiores (opressão torácica, dispneia, pieira, tosse e expectoração).

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 baseada em questões que relacionavam os sintomas com a exposição 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
- agravamento dos sintomas no primeiro dia de trabalho após afastamento superior a 36 horas (i.e. à 2ª feira).

Consideraram-se sintomas relacionados com a actividade profissional quando duas ou mais das quatro questões referidas foram respondidas afirmativamente.

Para o diagnóstico de **bissinose** utilizaram-se os critérios de gravidade de Schilling:<sup>30</sup>

- 1/2 Referência esporádica de dispneia ou opressão torácica no primeiro dia de trabalho após afastamento;
- 1 Dispneia ou opressão torácica regularmente no primeiro dia de trabalho após afastamento;
- 2 Dispneia ou opressão torácica em todos os dias de trabalho, com redução significativa dos débitos expiratórios.

O diagnóstico de **asma** foi considerado na ausência de critérios de bissinose, quando houve referência a episódios paroxísticos de dispneia e pieira.<sup>31</sup>

**Tosse crónica** foi considerada, na ausência de critérios clínicos de bissinose quando a tosse isolada foi o sintoma referido.

A **bronquite crónica** foi considerada quando houve referência a tosse com expectoração na maior parte dos dias durante três meses em dois anos consecutivos, igualmente na ausência de bissinose.

Os trabalhadores foram ainda questionados quanto à presença de **rinite**, a qual foi definida pela presença de rinorreia, espirros ou obstrução nasal na ausência de infecções respiratórias.

### *Estudo Funcional Respiratório*

O estudo funcional respiratório foi realizado no local de trabalho, na ausência de infecções respiratórias e com a suspensão de fármacos broncodilatadores pelos períodos usualmente recomendados.<sup>32</sup> Neste estudo foi utilizado um pneumotacógrafo, *Wellch-Allyn*®.

O estudo funcional respiratório foi realizado no primeiro dia de trabalho após um afastamento de pelo menos 36 horas (fim de semana), no início do turno de trabalho. Para cada trabalhador foi escolhido o melhor de três exames consecutivos. O volume máximo expirado no

1º segundo (VEMS), foi comparado com o previsto para a idade, raça e sexo de cada trabalhador, tendo a percentagem assim obtida sido utilizada na análise dos resultados.

### **Atopia**

#### **Avaliação in vivo**

A atopia foi avaliada por testes cutâneos *prick*, com diferentes concentrações, na face volar do antebraço<sup>33</sup>. Utilizou-se uma bateria extractos (*Stalergen*®) com os seguintes alergénios: *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Lepidoglyphus destructor*, *Tyrophagus putrescentiae*, *Phleum*, *Secale cereale*, *Poa*, *Cynodon dactylon*, *Festuca*, *Artemisa*, *Parietária*, *Plantago lanceolata*, *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.

A positividade foi considerada quando pelo menos um dos extractos testados apresentava, aos 15 minutos, uma pápula superior à obtida no controle positivo, em ausência de resposta no controle negativo.

#### **Avaliação in vitro**

##### **IgE total**

A IgE total foi determinada através do UniCAP (Pharmacia & Upjohn Diagnostics AB, Upsala, Sweden) e o seu valor expresso em kU/L.

##### **Testes específicos com multialergénios (TEM)**

Foi utilizado (Phadiatop®, Pharmacia & Upjohn Diagnostics AB, Upsala, Sweden). Um teste fluorimétrico para detecção de anticorpos IgE específicos de alergénios inalantes no soro e no plasma. Este é composto por uma mistura dos aeroalergénios mais comuns (gramíneas, árvores, ervas, fungos, ácaros, caspa de cão, gato e cavalo). O resultado final é expresso em termos qualitativos (positivo/negativo), sem especificação dos alergénios envolvidos.<sup>34</sup>

O outro TEM utilizado foi o Stallertest® (ELFA-VIDAS-BioMerriex) que também é um teste fluorimétrico, cuja fase sólida da reacção inclui uma mistura de alergénios ambientais comuns (*Bétula verrucosa*, *Olea europaea*, *Dactylis glomerata*, *Parietária judaica*, *Artemisia vulgaris*, *Alternária alternata*, ácaros, epitélio de barata, e caspa de gato e cão) que reagem com IgE específica na amostra de soro do doente. Os seus resultados são igualmente expressos em termos qualitativos (positivo/negativo).<sup>35</sup>

##### **Análise estatística**

As variáveis contínuas foram comparadas pelo teste "t de Student", entre dois grupos. As proporções foram

comparadas pela prova do qui-quadrado. Consideraram-se significativas as diferenças com uma probabilidade igual ou inferior a 0,05.

A análise estatística foi efectuada com o software Statistica® e SPSS®.

## **RESULTADOS**

### **Diagnóstico:**

Foram avaliados 462 trabalhadores. Destes, 143 apresentavam sintomas respiratórios, 116 das vias aéreas inferiores e 103 de rinite (Quadro 1).

**QUADRO 1 - Distribuição pelo diagnóstico e n.º médio de anos de duração dos sintomas**

Diagnóstico	N.º trabalhadores (%)	Sintomas (anos)
Asma	60 (12,9)	20
Bissinose	32 (6,9)	14
Tosse Crónica	13 (2,8)	12
Bronquite Crónica	11 (2,3)	13
Rinite	103 (22,3)	

### **Tempo de exposição:**

Em 1999, na altura da avaliação, apresentavam uma idade média de 45±8,4 anos e uma exposição a poeiras de algodão de 23±9,7 anos, não havendo diferença quanto ao tempo de exposição entre os dois sexos (M: 21,0±6,2 anos; F: 26,5±6,2 anos; p ns).

### **Hábitos tabágicos:**

Cento e quatro trabalhadores apresentavam hábitos tabágicos. Destes, 30 eram ex-fumadores. No grupo dos fumadores activos, 70 eram do sexo masculino (21,2±12,4 UMA) e 4 do sexo feminino (12,9±9,2 UMA).

O consumo de tabaco não apresentou correlação com os níveis de IgE (r=0,05). O grupo de trabalhadores atópicos apresentou carga tabágica idêntica ao dos não atópicos (TCP: 5,2±10,9 vs 4,26±9,9 UMA; p ns e TEM: 5,1±10,1 vs 4,3±9,9 UMA; p ns).

### **Estudo Funcional Respiratório**

Os 462 trabalhadores apresentavam VEMS com 94,7±15% em relação ao previsto. De acordo com o diagnóstico, o VEMS observado apresentava a seguinte relação com o previsto (Quadro 2):

### **Atopia:**

#### **IgE total:**

A IgE total foi de 96,2±155 kU/L, apresentando o grupo de trabalhadores com TCP positivos níveis de IgE mais elevados (161,2±215 vs 80,9±133; p<0,0001).

**QUADRO 2 - Valor médio do VEMS em cada patologia**

Diagnóstico	N.º trabalhadores	VEMS (%)
Asma	60	89,2±18,9
Bissinose	32	88,7±16,3
Tosse Crónica	13	91,6±11,1
Bronquite Crónica	11	92,8±11,2

Comparando os trabalhadores com diagnóstico de asma e os com bissinose, não encontramos diferença no nível da IgE (128,0±209 kU/L vs 99,9±112 kU/L; p ns).

**Testes cutâneos prick (TCP):**

Oitenta e oito trabalhadores (19,1%) apresentavam TCP positivos. Destes, 66 (75%) foram positivos para ácaros, 16 (18,2%) para pólenes e 6 (6,2%) para outros alergénios.

Em cinquenta e sete trabalhadores (64,8%), observou-se sensibilização a um único alergénio.

De acordo com o diagnóstico observou-se a seguinte frequência de TCP positivos (Quadro 3):

**QUADRO 3 - Percentagem de trabalhadores com TCP positivos em cada patologia**

Diagnóstico	N.º trabalhadores (%)	TCP positivos (%)
Asma	60	32 (53%)
Bissinose	32	6 (15%)
Tosse Crónica	13	2 (15%)
Bronquite Crónica	11	2 (18%)
Rinite	103	40 (39%)
Assintomáticos	319	38 (11,9%)

Os atópicos representaram 35% (50/143) do grupo de trabalhadores com sintomas respiratórios (sintomas brônquicos e rinite) e apenas 11,9% (38/319) do grupo dos assintomáticos ( $\chi^2=32,5$ ;  $p<0,0001$ ) (Quadro 4).

**QUADRO 4 - Resultado dos TCP em sintomáticos e assintomáticos**

	TCP positivos	TCP negativos
Com sintomas (n=143)	50 (35%)	93 (65%)
Sem sintomas (n=319)	38 (11,9%)	281 (88,1%)

**Testes específicos de multialergénios (TEM):**

Sessenta trabalhadores (13%) apresentaram TEM positivos.

Não se observou relação entre a presença de atopia (TCP ou TEM) e o número de anos de exposição (TCP: 24,7±10,4 vs 23,6±9,5 anos; p ns e TEM: 23,7±9,7 vs 23,7±9,8 anos; p ns).

Relacionando o seu resultado com o diagnóstico, os TEM foram positivos em 35% dos trabalhadores com o diagnóstico clínico de asma, 9% com bissinose, 8% em trabalhadores com tosse crónica, 18% com bronquite crónica e 22,3% com rinite (Quadro 5).

**QUADRO 5 - Resultado dos TEM em função do diagnóstico**

Diagnóstico	N.º trabalhadores	TEM positivos
Asma	60	21 (35%)
Bissinose	32	3 (5%)
Tosse Crónica	13	1 (8%)
Bronquite Crónica	11	2 (18%)
Rinite	103	23 (22,3%)
Assintomáticos	319	27 (8,5%)

Foram avaliados 189 trabalhadores com o Phadiatop®. Em 162 casos (85,7%) o resultado foi negativo e em 27 (14,3%) foi positivo.

Com o Stallertest® foram avaliados 273 trabalhadores. Destes, 240 (87,9%) apresentaram teste negativo, sendo positivo em 33 (12,1%).

Comparando o grupo de trabalhadores que efectuou o Phadiatop® com o que efectuou o Stallertest®, não se observaram diferenças relativamente à idade, tempo de exposição, presença de sintomas respiratórios, n.º de anos de sintomas, n.º de eosinófilos, IgE total, hábitos tabágicos e VEMS (%) (Quadro 6).

**QUADRO 6 - Comparação entre os dois TEM**

	Phadiatop®	Stallertest®
N.º de trabalhadores incluídos	189	273
Casos positivos	27	33
Casos negativos	162	240
Idade (anos)	45,1±9,3	45,7±7,8
Tempo de exposição (anos)	23,1±11,1	24,1±8,6
Trabalhadores com sintomas (n.º)	38	78
Sintomas (anos)	3,9±9,5	4,4±8,7
N.º de eosinófilos (mm³)	227±170	213±180
IgE total (kU/L)	103±182	91±133
Carga tabágica (UMA)	3,8±8,8	4,8±10,8
VEMS (%)	95,2±16,6	94,3±13,8

Comparando os resultados dos TEM com os TCP, observamos (Quadro 7):

**QUADRO 7 - Resultado dos TEM vs TCP nos trabalhadores em geral**

TEM	TCP+	TCP-
Phadiatop® +	12	15
Phadiatop® -	15	147
Stallertest® +	21	12
Stallertest® -	40	200

Nos 55 casos em que se observaram TCP positivos com TEM negativo, os trabalhadores apresentaram um teste *prick* positivo a: (Quadro 8)

**QUADRO 8 - Resultado dos TCP em trabalhadores com TEM negativos**

Alergênio	N.º de casos
Ácaros domésticos	31
Ácaros de armazenamento	4
Pólenes	15
Fungos	4
Faneras de animais	1

O grupo de trabalhadores com sintomas respiratórios (sintomas brônquicos e rinite) apresentou maior prevalência de TEM positivos ( $\chi^2=17,3$ ;  $p<0,0001$ ), que o grupo de assintomáticos.

Quando comparados individualmente com os TCP, ambos os TEM apresentam baixos valores de sensibilidade (44,5% e 34,4%), mas boa especificidade (90,3% e 83,3%), respectivamente para Phadiatop® e Stallertest®. Entre si os dois TEM não apresentaram diferenças significativas (Quadro 9).

**QUADRO 9 - Valor dos dois TEM no rastreamento de atopia nos trabalhadores em geral**

	Phadiatop®	Stallertest®
Sensibilidade	44,5%	34,4%
Especificidade	90,3%	94,3%
Valor preditivo positivo	44,5%	63,6%
Valor preditivo negativo	90,3%	83,3%
Eficácia do teste	84%	81%

Analisando os TEM nos trabalhadores com sintomas respiratórios, i.e., com sintomas brônquicos e/ou rinite (n=144), observamos: (Quadro 10)

**QUADRO 10 - Resultado dos TEM vs TCP nos trabalhadores com sintomas**

	TCP+	TCP-
Phadiatop® +	10	3
Phadiatop® -	2	40
Stallertest® +	18	3
Stallertest® -	6	62

Quando restringimos o uso dos TEM apenas ao grupo dos trabalhadores sintomáticos, obtivemos maiores valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo e eficácia (Quadro 11):

**QUADRO 11 - Valor dos dois TEM no rastreamento de atopia nos trabalhadores com sintomas**

	Phadiatop®	Stallertest®
Sensibilidade	83,3%	75%
Especificidade	93%	95,3%
Valor preditivo positivo	76,9%	85,7%
Valor preditivo negativo	95,2%	91,1%
Eficácia do teste	90,9%	89,8%

## DISCUSSÃO

No presente estudo foram avaliados 462 trabalhadores da indústria têxtil, 144 com sintomas respiratórios. Destes, 12,9% apresentavam características clínicas de asma (ocupacional e não ocupacional), 6,9% de bissinose e 22,3% de rinite, o que está de acordo com a prevalência de doença respiratória nesta indústria descrita em estudo epidemiológico anterior.<sup>36</sup>

Oitenta e oito trabalhadores (19,1%) apresentaram TCP positivos e 60 (13%) TEM positivos.

A prevalência da atopia na população geral e a sua relação com a presença de sintomas respiratórios tem resultados contraditórios. Enquanto autores como Jansen<sup>37</sup> encontraram uma frequência de atopia idêntica em indivíduos com e sem sintomas respiratórios (15%), outros estudos mostraram uma maior prevalência de atopia em indivíduos com sintomas respiratórios 24% vs 8%.<sup>26, 38</sup>

Neste estudo, encontramos maior prevalência de atopia nos indivíduos com sintomas respiratórios (34,9%) em relação aos assintomáticos (11,9%).

Os alergênicos em que se observou a maior frequência de positividade nos TCP foram nos ácaros e pólenes (93%), o que é idêntico ao descrito para a população geral.<sup>39</sup>

Observamos ainda, maior frequência de atopia nos trabalhadores com asma do que naqueles com bissinose, ainda que não se tenha verificado diferença nos níveis de IgE total. Este resultado está em desacordo com estudo anterior, no qual encontramos uma frequência de atopia semelhante nos dois grupos.<sup>36</sup> Dado o diagnóstico de bissinose e asma ter sido estabelecido exclusivamente com critérios subjectivos, pensamos que uma melhor definição dos critérios de asma (com avaliação da HRB e variação do registo do débito expiratório máximo instantâneo) é necessária para responder adequadamente a esta questão.

Quando se analisa o grupo com e sem sintomas respiratórios, e tendo como prova "gold standard" os TCP, os TEM apresentaram baixa sensibilidade (Phadiatop® 44,5% e Stallertest® 34,4%) e baixo valor predictivo positivo (Phadiatop® 44,5% e Stallertest® 63,6%).

Quando se analisa os resultados no grupo de trabalhadores com sintomas respiratórios, os TEM melhoram substancialmente a sua sensibilidade e especificidade (Phadiatop®: sensibilidade 83,3% e especificidade 93% vs Stallertest®: sensibilidade 75% e especificidade 95,3%).

Para ambas as amostras (grupo global e grupo com sintomas respiratórios) o Phadiatop® mostrou-se um método mais sensível do que o Stallertest®, não nos parecendo que diferentes composições dos TEM estejam na origem das diferenças observadas.

A maioria dos casos em que se observou discordância entre os TCP e os TEM foi no grupo de trabalhadores assintomáticos.

Os TEM apresentam um elevado valor predictivo no diagnóstico de atopia em indivíduos com sintomas respiratórios 40, enquanto na população geral o aumento do número de casos negativos da amostra tende a diminuir a sensibilidade do método.<sup>26</sup> Além deste artefacto estatístico, a IgE total e específica que se encontra livre no plasma representa menos de 0,1% do total existente no organismo (estando a restante presente fundamentalmente nos mastócitos cutâneos e pulmonares), por este motivo quando se verificam baixos níveis de sensibilização, os métodos de avaliação da IgE *in vitro* perdem a sua eficácia para os TCP que a identificam nos órgãos alvo.<sup>41</sup>

Esta particularidade parece justificar a maior sensibilidade e especificidade dos TCP na pesquisa de atopia quando estes estudos são efectuados em populações predominantemente constituídas por indivíduos assintomáticos.<sup>42</sup>

A percentagem de trabalhadores com TCP positivos (19%) e TEM positivos (17%), sendo semelhante à descrita noutros estudos para a mesma actividade industrial,<sup>36</sup> é inferior à observada na população geral, onde a atopia surge com uma prevalência que oscila entre os 20% e os 30%.<sup>26</sup> Numa indústria como a têxtil, observa-se um fenómeno de exclusão ao longo dos anos de exposição dos

trabalhadores com mais sintomas respiratórios.<sup>15</sup> Isto poderá justificar que se encontrem em actividade uma percentagem de atópicos inferior à da população geral. Assim, o "efeito do trabalhador saudável" poderá passar pela exclusão ou afastamento mais precoce dos mais susceptíveis, isto é daqueles com níveis de IgE específica mais elevada.

No presente estudo, 57 trabalhadores (64,8% dos casos com TCP positivos) apresentavam-se sensibilizados a um único alérgico.

Alguns autores têm atribuído a maior eficácia dos TCP à limitação que os TEM apresentam na identificação de casos de monossensibilização,<sup>26</sup> podendo ter importância clínica se os alérgicos envolvidos forem fungos e sementes, alérgicos para os quais os TEM têm menor sensibilidade.<sup>43, 44</sup>

O painel de alérgicos usado nos TCP, sendo mais abrangente, poderá explicar a sua maior sensibilidade. Contudo, no presente estudo este argumento não é plausível, pois a maioria dos casos em que se observou discordância entre TCP e TEM foi em casos de monossensibilização a ácaros e pólenes, alérgicos incluídos nos TEM utilizados, embora nos casos com sensibilização a ácaros de armazenamento e fungos (8 casos em 55), é possível que a sua não inclusão nos TEM possa justificar alguma discordância.

A interpretação que os TEM apresentam baixa sensibilidade na população geral, assenta no pressuposto de que é aos TCP que deve ser atribuído o padrão de comparação dos restantes métodos de diagnóstico de atopia.<sup>23</sup> Contudo este pressuposto é questionável, pois vários factores podem influenciar a sensibilidade dos TCP no diagnóstico de atopia, nomeadamente a não inclusão pela sua raridade do(s) alérgico(s) relevante(s) para um dado caso, o desconhecimento de quais os determinantes alérgicos mais importantes em alguns alérgicos e a ausência de standardização de alguns extractos.<sup>24</sup>

Outros factores como a idade, sexo, raça, uso de anti-histamínicos, ritmo circadiano, local do corpo onde os testes são efectuados e a época do ano, são variáveis que influenciam a leitura dos resultados.<sup>45, 46</sup>

Vários estudos têm demonstrado que a atopia em indivíduos expostos a compostos de alto peso molecular, favorece o aparecimento de asma ocupacional mediada por IgE.<sup>47, 48</sup> Este risco parece estar aumentado em indivíduos sem hábitos tabágicos e em ex-fumadores.<sup>49</sup>

Os fumadores activos tendem a apresentar TCP negativos, observando-se uma conversão (negativo/positivo) quando o consumo de tabaco é abandonado.<sup>50</sup>

Os ex-fumadores apresentam maior incidência de TCP positivos que os não-fumadores<sup>50</sup> e os fumadores activos apesar de apresentarem menores níveis de IgE específica, apresentam níveis mais elevados de IgE total.<sup>50</sup>

Ao longo da vida, os adultos tendem a manter os níveis de IgE total, enquanto que a específica vai diminuindo com o envelhecimento.<sup>51</sup> A atopia é assim mais prevalente em jovens e não fumadores, rondando neste grupo etário os 30% e decrescendo a partir dos 30 anos.<sup>38</sup>

Além da carga tabágica e da idade, influenciam ainda os níveis de IgE total e específica o sexo e a exposição a gases, fumos e poeiras no local de trabalho.<sup>51</sup>

No presente estudo não encontramos nenhuma relação entre atopia (TCP ou TEM), hábitos tabágicos e número de anos de exposição. Não se observou igualmente nenhuma correlação entre os níveis de IgE total e o consumo de tabaco.

A atopia está associada à presença de HRB, tendo os atópicos um risco de 20 a 40% de desenvolverem HRB.<sup>52,53</sup>

Em algumas situações, nomeadamente trabalhadores atópicos e com HRB, quando expostos a alérgenos de alto peso molecular tendem a desenvolver sensibilização a estes alérgenos,<sup>54</sup> embora existam na literatura estudos com resultados contraditórios.<sup>55</sup>

Este tipo de estudos é importante para avaliar se, para uma dada profissão, a presença de atopia é ou não um risco para o desenvolvimento de doença ocupacional respiratória, podendo, além de fornecer informações sobre mecanismos etiopatogénicos de AO, funcionar como critério de selecção de trabalhadores para determinadas profissões.

Apesar de os TCP serem os testes de referência no diagnóstico de atopia, a sua aplicação em estudos epidemiológicos é morosa atendendo ao elevado número de indivíduos implicados, pelo que têm sido propostos métodos *in vitro* como os TEM na investigação epidemiológica de asma ocupacional.<sup>56</sup>

Desde a década de 90, encontram-se disponíveis para o rastreio de atopia testes com vários alérgenos. Estes, de que o Phadiatop® e o Stallertest® são exemplos, têm apresentado boa sensibilidade e especificidade no diagnóstico de atopia,<sup>57</sup> havendo uma boa correlação com os TCP em indivíduos com sintomas respiratórios.<sup>34</sup>

Em populações seleccionadas, nomeadamente em asmáticos, o Phadiatop® apresenta elevado valor predictivo de atopia (positivo de 96,4% e negativo 97,3%) quando comparado com um painel de pesquisa de IgE específica.<sup>58</sup>

Na população geral, o Phadiatop® continua a ter boa correlação com os alérgenos mais significativos para uma dada região, mas apresenta baixa rentabilidade para o diagnóstico de sensibilização alérgica respiratória quando comparados com os TCP.

Num estudo efectuado por Matricardi, o Phadiatop® apesar da boa especificidade (87%), apresentou um valor predictivo positivo de 53,7% quando comparado com história clínica e TCP, que foi atribuído à presença de testes positivos em indivíduos assintomáticos.<sup>40</sup>

Hage-Hamsten descreveu para o Phadiatop® uma sensibilidade de 73% em atópicos (TCP positivos) com sintomas respiratórios.<sup>56</sup>

No presente estudo encontramos uma boa relação entre os TEM utilizados (Phadiatop® e Stallertest®) e os TCP no rastreio de atopia, em indivíduos com sintomas respiratórios, o que está de acordo com o descrito por outros autores.

Já no grupo de trabalhadores sem sintomas, ambos os TEM avaliados apresentaram em relação aos TCP baixa sensibilidade e baixo valor predictivo no diagnóstico de atopia. Enquanto não estiver claramente esclarecido o significado da presença de TCP positivos em indivíduos assintomáticos, não nos parece que os testes *in vitro* com vários alérgenos incluídos na mesma fase sólida possam ser utilizados como alternativa no rastreio de atopia em estudos epidemiológicos de patologia ocupacional.

## REFERÊNCIAS

1. Landigran PJ, Baker DB. The recognition and control of occupational disease. *JAMA* 1991; 266: 676-80
2. Bernstein JA. Occupational asthma. "My job is making me sick". *Postgrad Med* 1992; 117-18
3. Enarson DA, Chan-Yeung M. Characterization of health effects of wood dust exposures. *Am J Med* 1990; 17: 33-38
4. Smith AB, Castellan RM, Lewis D, Matte T. Guidelines for the Epidemiologic assessment of asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1989; 84: 794-805
5. McNutt GM, Schlueter DP, Fink JN. Screening for occupational asthma: a word of caution. *J Occup Med* 1991; 33: 19-22
6. Chatkin J, Tarlo S, Liss G, Banks D, Broder I. The outcome asthma related to workplace irritant exposures. A comparison of irritant-induced asthma and irritant aggravation of asthma. *Chest* 1999; 116: 1780-1785
7. Roisin RR, ed, Mercadal JAM, Desoille H. Affections Broncopulmonares y Trabajo. In *Medicina del Trabajo, 2ª Edition, Masson*, 435-54, 1986
8. Meredith S. Reported incidence of occupational asthma in the United Kingdom, (1989,1990) *J Epidemiol and Clin Health* 1993; 47: 459-463
9. Warren J. Occupational asthma: Recommendations for diagnosis management and assessment of impairment. *Can Med Assoc J* 1989; 140: 1029-32
10. Cockcroft M. Occupational Asthma. *Annals of Allergy* 1990; 65: 169-79
11. Moller NE. Laboratory animals allergy. *Nord Med* 1990; 105: 52-53
12. Alberts WM, Brooks SM. Advances in occupational asthma. *Clinics in Chest Medicine* 1992; 13: 281-302
13. Sunyer J, Antó JM, Sabriá J, Rodrigo MJ, Roca J, Morel F, Rodrigues-Roisin R, Codina R. Risk Factors of Soybean Epidemic Asthma. *Am Rev Resp Dis* 1992; 145: 1098-102
14. Ramazzini B. A Treatise of the Diseases of Tradesmen. 1705 *Bell, London*
15. Torres da Costa J, Barros H, Macedo JA, Ribeiro H, Olga Mayan, Sousa Pinto A. Sintomas respiratórios na indústria têxtil. Prevalência no Vale do Ave. *Acta Méd Portuguesa* 1997; 10: 7-14
16. Merchant JA, Bernstein IL. Cotton and other Textile Dusts. In -Asthma in the Workplace. Ed IL Bernstein, Moira Chan-Yeung, Jean-Luc Malo, David I. Bernstein. 1993 *Marcel Dekker*: 551-570

17. Schilling RS, Hughes JP, Dingwall-Fordyce I, Gilson JC. An epidemiological study of byssinosis among Lancashire cotton workers. *Br J Industrial Med* 1955; 12: 217-227
18. Sandstrom T, Bjermer L, Rylander R. Lipopolysaccharide (LPS), inhalation in healthy subjects increases neutrophils, lymphocytes and fibronectin levels in bronchoalveolar lavage fluid. *Eur Respir J* 1992; 5: 992-996
19. Harkema JR, Hotchkiss JA. *In vivo* effects of endotoxin on intraepithelial muco-substances in rat pulmonary airways. Quantitative histochemistry. *Am J Pathol* 1992; 141: 307-317
20. Sepulveda MJ, Castellán RM, Hankinson JL, Cocke JB. Acute lung function response to cotton dust in atopic and non-atopic individuals. *Br J Industrial Med* 1984; 41: 487-491
21. Tollerud D, O'Connor G, Sparrow D, Weiss S. Asthma, hay fever and phlegm production associated with distinct patterns of allergy skin test, eosinophilia and IgE. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 776-81
22. Pepys J. Clinical aspects of immunology. 3rd ed. Oxford: Blackwell Scientific, 1975: 877-902
23. Pepys J. Skin testing. *Br J Hospital Med* 1975; 14: 412-416
24. Nelson HS. Quality assurance in allergy skin testing. *Ann Allergy* 1993; 71: 3-4
25. Ownby D. Clinical significance of Immunoglobulin E. In *Allergy, Principles and Practice*. Editores: Middleton E, Reed CE, Ellis EF et al 5th ed, 1998, cap 55: 770-782
26. Tschopp JM, Sistec D, Schindler C, Leuenberger P, Perruchoud AP, Wuthrich B, Brutsche M, Zellweger, Karrer W, Brandli O. Current allergic asthma and rhinitis: diagnostic efficiency of three commonly used atopic markers (IgE, skin prick tests, and Phadiatop®). *Allergy* 1998; 53: 608-613
27. Salkie L. The Phadiatop test allows adequate screening for atopy with marked reduction in cost. *J Clin Lab Analysis* 1991; 5: 226-227
28. Doekes G, Dowes J, Wouten I, De Wind S, Hovba R, Hollander A. Enzyme immunoassay for total and allergen specific IgE in population studies. *Occup Environ Med* 1996; 53 (1): 63-70
29. Ferris BG. Epidemiology standardization project. *Am Rev Respir Dis* 1978; 118 (sup): 55-88
30. Schilling RSF, Vigiliani EC, Lammers B, Valic F, Gilson JC. Texto de conferência sobre Bissinose. Livro de abstracts do 14.º Congresso de Medicina Ocupacional. Madrid, Espanha; 1963: 137-145
31. International Consensus Report on Diagnosis and Management of Asthma. *Allergy* 1992; 47 supl. 13
32. Eiser NM. Bronchial provocation tests 205-106, in Bronchial Hyperresponsiveness, Ed Nadel JA, Pauwels R, Snashall PD. Blackwell Scientific Pub. Oxford 1987
33. Osterballe O, Weeke B. A new lancet for skin prick testing. *Allergy* 1979; 34: 209-212
34. Merrett J, Merrett T. Phadiatop®. A novel IgE antibody screening test. *Clinical Allergy* 1987; 17: 409-416
35. Felden F, Croizier A. Vidas Stallertest: clinical-biological evaluation of a new global test for respiratory allergy. *Pathol Bio* 1998; 46 (10): 819-823
36. Torres da Costa J, Moreira da Silva JP, Ferreira J, Capão-Filipe M, Mariana Vaz, Olga Mayan, Marques A, Sousa Pinto A. Variação anual dos débitos expiratórios em trabalhadores da indústria têxtil. Relação com exposição a endotoxinas bacterianas. *Revista Portuguesa de Pneumologia*, 1998; (IV), n.º 3: 243-269
37. Jansen D, Rijcken B, Schouten J, Kraan J, Weiss S, Timens W, Postma D. The relationship of skin test positivity, high serum total IgE, and peripheral blood eosinophilia to symptomatic and asymptomatic airway hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 924-931
38. Baldacci S, Modena P, Carrozzi L, Pedreschi M, Vellutini M, Biavati P, Simoni M, Sapigni T, Viegi G, Paoletti P, Giuntini C. Skin prick test reactivity to common aeroallergens in relation to total IgE, respiratory symptoms, and smoking in a general population sample of northern Italy. *Allergy* 1996; 51: 149-158
39. Solomon WR, Platts-Mills TA. Aerobiology and inhalant allergens. In *Allergy, Principles and Practice*. Editores: Middleton E, Reed CE, Ellis EF et al. 5th ed, 1998; cap 29: 367-403
40. Matricardi PM, Nisini R, Pizzolo GP, D'Amelo R. The use of Phadiatop in mass-screening programmes of inhalant allergies: advantages and limitations. *J Clin Exp Allergy* 1990; 20: 151-155
41. Lilja G, Kusoffsky S, Johansson O, Oman H. Screening of atopic allergy in 5-year-old children - a comparison of the diagnostic properties of Phadiatop Paediatric and Phadiatop. *Allergy*, 1993; 50: 316-321
42. Mathison DA. Asthma in adults - Evaluation and management. In *Allergy, Principles and Practice*. Editores: Middleton E, Reed CE, Ellis EF et al. 5th ed, 1998; cap 63: 901-926
43. Crobach MS, Kaptein AA, Kramps JA, Hermans J, Ridderrickhoff J, Mulder JD. The Phadiatop test compared with RAST, with the CAP system; proposal for a third Phadiatop outcome: "inconclusive". *Allergy*. 1994; 49: 170-176
44. Williams PB, Barnes JH, Szeinbach SL, Sullivan TJ. Analytic precision and accuracy of commercial immunoassays for specific IgE: Establishing a standard. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 1221-1230
45. Backman A. Skin tests for epidemiological studies. *Allergy* 1994; 49: 493-494
46. Registration of allergen preparations. Nordic Guidelines. 2nd ed. Uppsala: Nordic Council of Medicine Publication n.º 23, 1989
47. Venables KM, Topping MD, Howe W, Hawkins R, Newman-Taylor AJ. Interaction of smoking and atopy in producing specific IgE antibody against an hapten of protein conjugate. *Br Med J* 1985; 290: 201-204
48. Iversen M, Pedersen B. The prevalence of allergy in Danish farmers. *Allergy* 1990; 45: 347-51
49. Venables KM, Dally MB, Numm AJ. Smoking and occupational allergy in works of a platinum refinery. *Br Med J* 1989; 299: 939-43
50. Oryszczyn M-P, Annesia I, Neukirch F, Dore M-F, Kauffmann F. Relationships of total. IgE levels, skin prick test response and smoking habits. *Annals of Allergy* 1991; 67: 355-358
51. Omenaas E, Bakke P, Elsayed S, Hanoa R, Gulsvik A. Total and specific serum in adults: relation to sex, age and environmental factors. *Clin Exp Allergy* 1994; 24: 530-539
52. Sotiano J, Tobias A, Kogevinas M, Sunyer J, Saez M, Martinez-Moratalla J, Ramos J, Maldonado J, Payo F, Antó J. Atopy and non-specific bronchial responsiveness. A population-based assessment. *Am J Resp Crit Care Med* 1996; 154: 1636-1640
53. Yoon-Kaun K, Sang-Heon C, Koh Y, Son J, Jee Y, Lee M, Min K, Kim Y. Skin reactivity to inhalant allergens, total serum IgE levels and bronchial responsiveness to methacholine are increased in parents of non-atopic asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 311-316
54. Gautrin D, Infant-Rivard C, Dao T, Magnan-Larose M, Desjardins D, Malo J-L. Specific IgE-dependent sensitisation, atopy and bronchial hyperresponsiveness in apprentices starting exposure to protein-derived agents *Am J Resp Crit Care Med* 1997; 155: 1841-1847
55. Blaski C, Clapp W, Thorne P, Quinn T, Watt J, Fress K, Yagla S, Schwartz D. The role of atopy in grain-induced airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 340-344
56. Hage-Hamsten M, Johanson S. *In vitro* diagnosis of farmer's IgE-mediated allergy by Phadiatop® and three new multiallergen RAST analyses. *Allergy* 1993; 48: 345-348
57. Wever AMJ. Testing for inhalant allergy in asthma. *Clin Exp Allergy* 1993; 23: 976-81
58. Wever AM, Wever-Hess J, Van Schayck CP, Van Weel C. Evaluation of the Phadiatop test in an epidemiological study. *Allergy* 1990; 45: 92-97