

## Declínio anual dos débitos expiratórios em trabalhadores de uma fiação de algodão

### Annual decline of the expiratory flow in cotton-mill workers

J. Torres Costa<sup>1</sup>, Eunice Castro<sup>2</sup>, J. Alberto Ferreira<sup>2</sup>, Marianela Vaz<sup>3</sup>,  
Henrique Barros<sup>4</sup>, J. Agostinho Marques<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Assistente Graduado de Imunoalergologia, Unidade de Imunoalergologia, H. S. João, Porto.

<sup>2</sup> Assistente Eventual de Imunoalergologia, Unidade de Imunoalergologia, Hospital S. João, Porto.

<sup>3</sup> Chefe de Serviço, Directora da Unidade de Imunoalergologia, Hospital S. João, Porto.

<sup>4</sup> Director do Serviço de Higiene e Epidemiologia da F. Medicina Universidade do Porto.

<sup>5</sup> Director do Serviço de Pneumologia, H. S. João e F. Medicina Universidade do Porto.

#### Resumo

A exposição a poeiras de algodão pode resultar numa redução dos débitos expiratórios.

**Objectivo:** Avaliar os factores que influenciam o declínio anual dos débitos expiratórios em trabalhadores de uma fiação de algodão.

**População e Métodos:** Estudo prospectivo, ao longo de 5 anos. Foram avaliados 392 trabalhadores (249M; 143H) têxteis: 213 da fiação e 179 da tecelagem; média de idades: 39,6±10,2 anos; exposição a poeiras de algodão: 18,9±8,9 anos. Efectuada anamnese, *testes prick* e prova de metacolina, no 1º ano do estudo. As provas de função respiratória foram realizadas no 1º trimestre de cada ano, no 1º dia de trabalho após afastamento <sup>3</sup> 36 horas. A variação do VEMS ao longo do turno ( $\Delta$ -VEMS-turno) foi calculada com base na diferença entre o VEMS à saída e da entrada. O declínio anual do VEMS ( $\Delta$ -VEMS-ano) foi calculado com base no VEMS à entrada do turno em cada ano. Determinou-se o empoeiramento (EMP) e endotoxinas (EDX) para cada posto de trabalho, ao longo de uma semana e em cada dia durante operações distintas, em 1994 e 1998.

**Resultados:**  $\Delta$ -VEMS-ano: 41,4±28,8 ml/ano, sendo superior na fiação (49,3±34,3 vs 31,9±15,9 ml/ano, p<0,001), se  $\Delta$ -VEMS-turno  $\geq$  200ml (73±34 vs 32±18 ml/ano; p<0,0001) e naqueles com HRB (85,8±24,2 vs 27,8±17,0 ml/ano; p<0,0001), havendo correlação entre PC20<sub>M</sub> e  $\Delta$ -VEMS-ano (r= -0,84; p<0,0001). Verificou-se relação entre  $\Delta$ -VEMS-ano e EDX (r= 0,44; p<0,001), mas não com o EMP. **Conclusão:** O  $\Delta$ -VEMS-ano está relacionado com o  $\Delta$ -VEMS-turno, a HRB e os níveis de EDX a que os trabalhadores estão expostos. Estes resultados reforçam a necessidade

de melhorar as condições de trabalho, em especial as EDX.  $\Delta$ -VEMS-turno e HRB deverão ser avaliados como factor de risco para um maior declínio dos débitos expiratórios.

**Palavras-chave:** VEMS, indústria têxtil, endotoxinas, bissinose, asma ocupacional, hiperreactividade brônquica.

## SUMMARY

*Exposure to cotton dust may cause expiratory flow impairment.*

**Objective:** To assess the factors that influence the annual FEV<sub>1</sub> decrease in cotton mill workers.

**Population and methods:** Prospective 5-year study involving 392 (143 M; 249 F) workers: 213 cotton spinning and 179 cotton weaving. Average age: 39.6±10.2 y; exposure to cotton dust: 18.9±8.9 years. In the first year, all workers were submitted to clinical examination, skin prick tests and BHR assessment. Lung function tests were performed annually before and after the work shift on the first day back after an absence of 36 hours. Across-shift FEV<sub>1</sub> change ( $\Delta$ -FEV<sub>1</sub>-Shift): FEV<sub>1</sub> after shift – FEV<sub>1</sub> before shift. The annual decrease of FEV<sub>1</sub> ( $\Delta$ -FEV<sub>1</sub>-Year) was assessed over five years. Endotoxins and cotton dust were measured on two occasions (1994 and 1998) for each workplace throughout one week and during different tasks.

**Results:**  $\Delta$ -FEV<sub>1</sub>-Year was 41.4 ± 28.8 ml/year and it was higher: in the spinning (49.4±34.4 ml/y vs 32.0±15.9 ml/y; p<0.0001); in those who presented  $\Delta$ -FEV<sub>1</sub>-Shift <sup>3</sup>200 ml (73±34 ml/y vs 32±18 ml/y; p<0.0001) and in workers with BHR (85.8±24.2 ml/y vs 27.8±17.0 ml/y; p<0.0001). We found a significant correlation between  $\Delta$ -FEV<sub>1</sub>-Year and Pc20M (r= -0.84; p<0.0001) and between  $\Delta$ -FEV<sub>1</sub>-Year and endotoxin levels (r= 0.44; p<0.001), but not with the dust levels. **Conclusions:**  $\Delta$ -FEV<sub>1</sub>-Year is associated with  $\Delta$ -FEV<sub>1</sub>-Shift, BHR and exposure to endotoxins. These results reinforce the need to improve the work conditions, especially endotoxins.  $\Delta$ -FEV<sub>1</sub>-Shift and BHR should be evaluated as risk factors for the decrease in expiratory flow rates.

**Key-words:** FEV<sub>1</sub>, textile industry, endotoxines, byssinosis, occupational asthma, bronchial hyperresponsiveness.

## INTRODUÇÃO

A exposição a poeiras de fibras vegetais, nomeadamente ao algodão e seus contaminantes, é causa de doença ocupacional respiratória na indústria têxtil. A primeira descrição desta relação é atribuída a Ramazzini que, no século XVIII, relacionou, em artífices têxteis, a exposição a fibras vegetais de linho, cânhamo e algodão com a presença de sintomas respiratórios.<sup>1-3</sup>

Mais tarde, no século XX, 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.<sup>4,5</sup> Alguns anos mais tarde, Schilling e Roach estabele-

ceram uma relação de dose-efeito entre os níveis de poeiras de algodão e a prevalência da bissinose em trabalhadores têxteis.<sup>6</sup>

As poeiras de algodão, para além das fibras vegetais, contêm vários contaminantes,<sup>7</sup> dos quais as endotoxinas de bactérias Gram negativas (EDX) parecem ser o principal responsável pelo desenvolvimento de doença respiratória ocupacional nesta indústria.<sup>8,9</sup>

As condições ambientais a que os trabalhadores das fiações de algodão estão expostos são muito variáveis, havendo por isso diferenças nos níveis de EDX dependentes do tipo e condições particulares de cada unidade industrial.

A exposição a EDX leva a uma redução dos débitos expiratórios ao longo do turno<sup>10-13</sup> de forma

mais acentuada em trabalhadores com sintomas respiratórios<sup>14,15</sup> e em atópicos.<sup>16</sup>

A longo prazo, os trabalhadores expostos aos níveis mais elevados de EDX apresentam um aumento do declínio anual dos débitos expiratórios,<sup>17-21</sup> mais acentuado nos trabalhadores com sintomas respiratórios e nos que apresentam hiper-reatividade brônquica (HRB) ou atopia.<sup>22,23</sup>

No presente estudo, foi nosso objectivo avaliar a declínio anual dos débitos expiratórios (D-VEMS-ano) em trabalhadores expostos a poeiras de algodão e identificar quais os factores que o influenciam.

## MÉTODOS

### *População*

Foram avaliados os trabalhadores de uma indústria têxtil com um total de 1080 funcionários. Destes, foram incluídos os trabalhadores das secções de fiação e tecelagem, dos turnos fixos diurnos, i.e. das 06 às 14 horas, das 14 às 22 horas ou das 09 às 18 horas, que no início do estudo (Janeiro/Março de 1994) se encontravam em actividade (nº=483). Os trabalhadores do 3º turno (22 às 06 horas) e os que pela natureza da sua actividade não apresentavam exposição regular às poeiras de algodão (trabalhadores da manutenção, laboratório, tinturaria e quadros superiores), foram excluídos.

### *Avaliação Clínica*

Todos os trabalhadores foram avaliados pelo médico de trabalho da empresa. A entrevista clínica foi baseada num inquérito adaptado do proposto pelo *Grupo de Estudo Epidemiológico de Doenças Respiratórias Ocupacionais da Academia Americana de Doenças Respiratórias*,<sup>24</sup> após a reproduti-

bilidade da tradução ter sido testada por quatro observadores bilingues independentes.

Neste inquérito, os trabalhadores foram questionados quanto à presença persistente (em ausência de infecções respiratórias), de sintomas 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 consumidos por dia e pelo 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.

### *Estudo funcional respiratório*

O estudo funcional respiratório foi realizado no local de trabalho, no 1º trimestre de cada ano (1994 a 1999), em ausência de infecções respiratórias e com a suspensão de fármacos broncodilatadores pelos períodos usualmente recomendados.<sup>25</sup> Nesta avaliação, 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), sempre pelo mesmo profissional de saúde, após calibragem do pneumotacógrafo segundo as recomendações do fornecedor.

Para cada trabalhador, em cada ocasião, 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.

A evolução longitudinal dos débitos expiratórios ( $\Delta$ -VEMS-ano) foi calculada com base no valor absoluto do VEMS à entrada do turno do primeiro dia de trabalho, após um afastamento de 36 horas,

no 1º trimestre de cada ano (1994 a 1999).

A variação dos débitos expiratórios ao longo do turno ( $\Delta$ -VEMS-turno) foi calculada com base na diferença entre o VEMS de saída e de entrada do turno (VEMS saída - VEMS entrada), no primeiro dia de trabalho, após um afastamento de pelo menos 36 horas. Para análise foram utilizadas as variações absolutas (ml), e foram consideradas positivas as reduções do VEMS iguais ou superiores a 200 ml.

### Hiperreactividade brônquica

A hiperreactividade brônquica (HRB) foi avaliada, no início do estudo, nos trabalhadores da fiação pela prova de Metacolina (M), realizada de acordo com o método descrito por Cockcroft. (26) O Pc20 de Metacolina (Pc20M) foi definido como a concentração de metacolina, que causou redução do VEMS igual a 20%.

Nesta prova utilizou-se cloreto de metacolina liofilizada a 6,4% (192 mg/frasco) *Lofarma Allergeni®*. Esta foi reconstituída com 6 ml de água estéril apirogénia, de forma a obter-se uma concentração de 32 mg/ml.

Após diluições sucessivas com soro salino (0,9%), a prova iniciou-se com uma concentração de metacolina de 0,03 mg/ml, tendo progredido, na ausência de resposta positiva, até à concentração máxima de 16 mg/ml.

### Caracterização do Meio Ambiente

Na área de fiação, os níveis de empoeiramento (EMP) e de endotoxinas bacterianas (EDX) foram determinados em duas ocasiões distintas (1994 e 1998) e, com base nestes, calculados os níveis médios de exposição. Em cada uma das avaliações, as condições ambientais foram avaliadas ao longo de uma semana de trabalho e, em cada dia, durante

operações distintas (ex: limpeza, manutenção, laboração). Com base no tempo despendido em cada uma destas operações, foram calculados os valores médios de EMP e de EDX a que cada trabalhador estava exposto. Na tecelagem, os níveis de EMP e EDX foram determinados em 1997.

### Empoeiramento

Na avaliação do EMP, seguiram-se as orientações da British Occupational Hygiene Society - Hygiene Standards for Cotton Dust,<sup>27</sup> realizando-se colheitas junto às vias aéreas dos trabalhadores, com um colector da fracção respiratória. A análise foi feita por gravimetria, sendo utilizada uma balança para filtros (Sartorius MSP-000V001).

### Endotoxinas

A concentração de endotoxinas nos diferentes postos de trabalho foram determinadas a partir de colheitas de amostras de ar em filtros Millipore de acetato de celulose (diâmetro - 25 mm e tamanho do poro de 0,8  $\mu$ m).

Os filtros foram lavados com água apirogénica e procedeu-se à análise, em duplicado do fluído sobrenadante. Na análise, foi utilizado o método enzimático - Limulus Amoebocyte Lysate - sensibilidade 0,03 EU/ml.<sup>28,29</sup>

As leituras obtidas foram comparadas com uma curva de calibração (em nanogramas de endotoxinas), construída através do material de referência - US Reference Endotoxin (NP-3 Endotoxine Standard - LPS *S. abortus equi*).

Em função do volume de ar colhido em cada filtro, procedeu-se à conversão dos valores ponderais de EDX em valor da concentração no ar ( $\text{ng}/\text{m}^3$ ).

## Atopia

A atopia foi avaliada por testes cutâneos *prick* com diferentes concentrações na face anterior do antebraço. Utilizou-se uma bateria extractos (*Stallergenes*<sup>®</sup>) com os seguintes alergénios: *Dermatophagoides pteronyssinus* e *farinae*, *Lepidoglyphus destructor*, *Tyrophagus putrescentiae*, *Cynodon dactylon*, *Phleum pratense*, *Secale cereale*, *Poa pratensis*, *Festuca elatior*, *Artemisia vulgaris*, *Parietaria judaica*, *Plantago lanceolata*, *Cladosporium herbarum*, *Alternaria alternata*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger* e faneras de animais domésticos (cão e gato). Os controlos positivo e negativo foram, respectivamente, histamina (10 mg/ml) e cloreto de sódio a 0,25% em glicerol a 50%.

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

## Análise estatística

Na análise estatística foram utilizados os programas Statistica<sup>®</sup> e SPSS-9.0<sup>®</sup>. Depois da confirmação da homogeneidade e normalidade da distribuição da amostra, as variáveis contínuas foram comparadas com o teste t de Student, as proporções pela prova do qui-quadrado e as correlações pelo teste de Pearson. As variáveis com distribuição não normal foram comparadas pelo teste de Mann-Whitney.

O modelo de factores de risco foi avaliado por análise coeficientes de regressão linear simples e de multivariada após transformação logarítmica da variável dependente. Consideraram-se significativas as diferenças com uma probabilidade igual ou inferior a 0,05.

## RESULTADOS

Ao fim de cinco anos de avaliação, dos 483 trabalhadores incluídos inicialmente, 392 (81,1%) terminaram o estudo. Noventa e um trabalhadores não completaram a avaliação (66 de fiação e 23 de tecelagem):

- 46 (9,4 %) por se encontrarem ausentes (ex: doença) em pelo menos um dos períodos de avaliação (1º trimestre de cada ano). Destes, quatro trabalhadores apresentavam doença respiratória relacionada com a profissão e, em 13 casos, a ausência foi atribuída a infecções respiratórias.

- 23 (4,6 %) por terem mudado o seu local de trabalho durante a avaliação.

- 22 (4,5 %) por terem obtido a reforma (limite de idade ou doença - um caso por doença profissional - bissinose).

Dos 392 trabalhadores, 249 eram mulheres (63,5%) e 143 homens (36,5%), 213 trabalharam em fiação (54,3%) e 179 em tecelagem (45,7%) durante os cinco anos da avaliação (1994 a 1999).

Em 1994, no início do estudo, a idade média era de 39,6 anos e os trabalhadores apresentavam uma exposição a poeiras de algodão de  $18,9 \pm 8,8$  anos (fiação:  $20,9 \pm 9,0$  anos vs tecelagem:  $16,7 \pm 8,1$  anos;  $p < 0,0001$ ). Na fiação, os trabalhadores com sintomas respiratórios apresentavam mais tempo de exposição ( $25,9 \pm 9,0$  anos vs  $18,9 \pm 8,2$  anos;  $p > 0,0001$ ).

Dos 392 trabalhadores que concluíram o período de avaliação, sessenta e nove trabalhadores (17,6%) apresentavam testes cutâneos *prick* positivos para os aeroalergénios estudados (fiação: 35, tecelagem: 34) e a IgE média foi de  $89,4 \pm 166$  kU/L.

Dos 213 trabalhadores da fiação, 79 (37,1%) apresentaram prova de metacolina positiva, com Pc20 M de  $5,2 \pm 4,7$  mg/ml.

Sessenta e quatro trabalhadores (16,3%) tinham hábitos tabágicos, com carga tabágica de  $16,8 \pm 10,6$

**Tabela 1** — Resultados das avaliações ambientais: empoeiramento (EMP) e endotoxinas (EDX)

	EMP (mg/m <sup>3</sup> )	EDX (ng/m <sup>3</sup> )
Fiação 1994	0,68 ± 0,68	14,2 ± 16,6
Fiação 1998	0,68 ± 0,61	15,3 ± 16,8
Fiação (média)	0,69 ± 0,64	14,7 ± 16,4
Tecelagem 1997	0,12 ± 0,02	< 1,0

UMA, sendo 6 do sexo feminino. Dezanove trabalhadores eram ex-fumadores.

Na Tabela 1 descrevem-se os níveis de empoeiramento e de EDX da fiação e tecelagem. Para a fiação calculou-se a média de exposição com base nas determinações de 1994 e 1998. Na tecelagem, não se observaram níveis de EDX acima do limiar de sensibilidade da técnica.

A percentagem de trabalhadores com sintomas respiratórios foi de 29,1% (62/213) na fiação e de 14,5% (26/179) na tecelagem, apresentando os

trabalhadores desta última um VEMS basal mais elevado (103,4 ± 8,6 % vs 94,4 ± 14,6 %; p<0,0001) (Tabela 2).

### *Variação dos débitos expiratórios ao longo do turno ( $\Delta$ -VEMS-turno)*

Nos 392 trabalhadores avaliados, observou-se um  $\Delta$ -VEMS-turno de 64 ± 171 ml, apresentando 93 trabalhadores (23,7%) um  $\Delta$ -VEMS-turno superior a 200 ml.

Os trabalhadores da fiação apresentaram maiores reduções do  $\Delta$ -VEMS-turno (Tab. 2), tendo este sido positivo em 83 trabalhadores (38,9%), enquanto na tecelagem foi positivo apenas em 10 casos (5,5%).

Os trabalhadores com redução significativa do  $\Delta$ -VEMS-turno apresentaram um  $\Delta$ -VEMS-ano mais acelerado (73 ± 34 ml vs 32 ± 18 ml; p<0,00001) e maior HRB (Pc20M: 7,3 ± 6,6 mg/ml vs 15,9 ± 3,3 mg/ml; p<0,0001). O  $\Delta$ -VEMS-turno apresentou ainda correlação com os níveis

**Tabela 2** - Fiação vs tecelagem: características dos dois grupos

	Fiação	Tecelagem	p
Nº trabalhadores	213 (132 M/81 H)	179 (117 M/62 H)	-
Sintomáticos	29,1 % (62/213)	14,5 % (26/179)	<0,0001*
Idade (anos)	41,6 ± 10,4	37,3 ± 9,2	<0,0001
Tempo de exposição (anos)	20,9 ± 9,0	16,7 ± 8,1	<0,0001
Atópicos	16,4 % (35/213)	18,9 % (34/179)	ns
Empoeiramento (mg/m <sup>3</sup> )	0,69 ± 0,64 (#)	0,12 ± 0,02	<0,0001
Endotoxinas (ng/m <sup>3</sup> )	14,7 ± 16,4 (#)	< 1	-
$\Delta$ -VEMS-turno (ml)	-115 ± 183	-5 ± 133	<0,00001
$\Delta$ -VEMS-ano (ml)	-49,4 ± 34,4	-32,0 ± 15,9	<0,0001
Fumadores	33 (21,8 UMA)	12 (12,9 UMA)	<0,05**

# média das determinações de 1994 e 1998 para cada trabalhador  
 \* $\chi^2 = 11,1$   
 \*\* $\chi^2 = 6,5$

**Tabela 3** — Trabalhadores sintomáticos e assintomáticos na fiação e tecelagem

<b>Fiação</b>	<b>Sintomáticos</b>	<b>Assintomáticos</b>	<b>p</b>
Idade (anos)	46,1 ± 9,6	39,7 ± 10,2	< 0,0001
Empoeiramento (médio) mg/m <sup>3</sup>	0,65 ± 0,40	0,70 ± 0,71	ns
Endotoxinas (média) ng/m <sup>3</sup>	17,1 ± 16,8	13,8 ± 16,2	ns
VEMS (%)	88,4 ± 14,9	96,9 ± 13,8	< 0,0001
Δ-VEMS-turno (ml)	-163 ± 200	-95 ± 172	< 0,01
Δ-VEMS-ano (ml)	-64,9 ± 36,8	-42,9 ± 31,4	< 0,0001
Pc20 M (mg/ml)	9,8 ± 7,6	13,8 ± 5,4	< 0,0001
Carga tabágica (UMA)	6,9 ± 12,4	2,9 ± 7,5	< 0,01
<b>Tecelagem</b>	<b>Sintomáticos</b>	<b>Assintomáticos</b>	<b>p</b>
Idade (anos)	43,1 ± 9,5	36,3 ± 8,9	< 0,005
Empoeiramento (mg/m <sup>3</sup> )	0,13 ± 0,02	0,11 ± 0,01	< 0,05
VEMS (%)	97,6 ± 7,8	104,4 ± 8,4	< 0,0005
Δ-VEMS-turno (ml)	16 ± 136	7 ± 133	ns
Δ-VEMS-ano (ml)	-49,3 ± 34,3	-31,9 ± 15,9	< 0,005
Carga tabágica (UMA)	5,3 ± 8,3	0,4 ± 2,1	< 0,0001

de EDX ( $r = -0,26$ ) (Fig.1), não se observando relação com os níveis de empoeiramento, IgE total, anos de exposição ou presença de atopia.

Na fiação, os trabalhadores sintomáticos apresentaram maiores Δ-VEMS-ano e Δ-VEMS-turno, não se tendo observado diferenças nas características ambientais a que estes estavam expostos (Tabela 3).

#### **Variação anual dos débitos expiratórios (Δ-VEMS-ano)**

A variação média anual do VEMS nos 392 trabalhadores foi de  $41,4 \pm 28,8$  ml/ano, tendo sido maior nos trabalhadores da fiação ( $49,3 \pm 34,3$  vs  $32,0 \pm 15,9$  ml/ano;  $p < 0,0001$ ), nos atópicos ( $60,7 \pm 33,7$  vs  $47,1 \pm 33,4$  ml/ano;  $p < 0,05$ ) e nos

fumadores ( $64,5 \pm 31,7$  vs  $38,5 \pm 27,1$  ml/ano;  $p < 0,0001$ ).

Nos trabalhadores da fiação observou-se uma relação entre o Δ-VEMS-ano e os níveis de EDX ( $r = 0,44$ ;  $p < 0,001$ ), não se tendo observado relação com os níveis de empoeiramento.

Os trabalhadores com metacolina positiva apresentaram um maior Δ-VEMS-ano ( $85,8 \pm 24,2$  ml/ano vs  $27,8 \pm 17,0$  ml/ano;  $p < 0,0001$ ), havendo relação entre este e o Pc20M ( $r = -0,84$ ;  $p < 0,0001$ ) (Fig.2).

Em regressão linear simples, com a variação anual dos débitos expiratórios nos trabalhadores da fiação como variável dependente, a idade, os níveis de empoeiramento e o número de anos de exposição não apresentaram correlação significativa.

Num modelo multivariado em que se analisou a influência do sexo, atopia, carga tabágica, presença

**Tabela 4** — Variação anual do VEMS nos trabalhadores da fiação Coeficientes parciais

(n = 213)	Sig.	p
Sexo (M/F)	0.128	ns
Atopia (Sim/Não)	0.41	ns
C Tabágica (UMA)	0.088	ns
Sintomas respiratórios (S/N)	0.009	ns
VEMS basal (%)	-0.108	ns
$\Delta$ -VEMS-turno (ml)	-0.60	ns
Endotoxinas ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )	0.215	0.002
Pc20M (mg/ml)	-0.601	0.001

**Tabela 5** — Variação anual do VEMS nos trabalhadores. Regressão linear multivariada

(n = 392)	F	p
Idade (anos)	0.151	ns
Empoeiramento ( $\text{mg}/\text{m}^3$ )	0.897	ns
Endotoxinas ( $\text{ng}/\text{m}^3$ )	50.2	0.001
C Tabágica (UMA)	0.485	ns
VEMS basal (%)	19.5	0.001
$\Delta$ -VEMS-turno (ml)	41.64	0.001
Sexo (M/F)	0.20	ns
$r = 0.45$		

de sintomas respiratórios, VEMS basal no início do estudo, variação do VEMS ao longo do turno, Pc20M e níveis de EDX, as duas últimas variáveis permaneceram significativamente associadas à variável dependente, enquanto que as restantes perdem no modelo conjunto o seu significado individual. Para o conjunto das variáveis, este modelo explica em 60% dos casos o declínio anual do VEMS em trabalhadores da fiação, para um  $r$  de 0.77 (Tabela 4)

O  $\Delta$ -VEMS-ano, nos trabalhadores da fiação, foi significativamente superior ao observado nos da tecelagem ( $49,3 \pm 34,3$  ml/ano vs  $31,9 \pm 15,9$  ml/ano,  $p < 0,001$ ). Após o ajuste das variáveis, as diferenças observadas nos dois sectores, permanecem estatisticamente associadas, no modelo final, ao VEMS basal, ao  $\Delta$ -VEMS-turno e ao nível de endotoxinas, não se observando diferenças com os níveis de empoeiramento (Tabela 5).

## DISCUSSÃO

Neste estudo encontramos uma redução média do VEMS de 41 ml/ano, com um declínio mais acentuado nos trabalhadores da fiação (50 ml/ano),

que nos da tecelagem (32 ml/ano).

Na avaliação da diferença no  $\Delta$ -VEMS-ano entre trabalhadores da fiação e da tecelagem, no modelo multivariado, utilizado os níveis de EDX, o VEMS basal e o  $\Delta$ -VEMS-turno foram as variáveis que melhor as explicaram (Tabela 5).

Para o  $\Delta$ -VEMS-ano, os níveis de EDX e de HRB foram os factores que significativamente se relacionaram, explicando em 60% dos casos o declínio encontrado.

A avaliação da evolução anual dos débitos expiratórios é influenciada quer pelo método utilizado (estudos longitudinais ou transversais) quer pela forma com os resultados são analisados.<sup>30,31</sup>

Um estudo longitudinal como o presente tem a vantagem de observar a evolução sequencial dos eventos e permitir o registo de variações individuais.<sup>32</sup> Alterações aos hábitos tabágicos (exposição activa e passiva) e alterações dos instrumentos de medição, técnicos e técnica utilizada são factores que podem interferir na interpretação dos resultados.<sup>33</sup>

As alterações do regime de exposição, a exclusão de casos com provas funcionais respiratórias não reprodutíveis ou com broncospasmo secundário às



manobras de expiração forçada,<sup>34</sup> a presença de doença respiratória e o uso de broncodilatadores ou esteróides inalados,<sup>35</sup> bem como a exposição a alergénios não ocupacionais são factores que devem ser considerados no desenho do estudo.

No presente estudo, factores como presença de infecções respiratórias, utilização de broncodilatadores, alteração dos locais de trabalho e do consumo de tabaco, mudanças de técnico ou da técnica ou da fiabilidade do pneumotacógrafo utilizado, foram variáveis sistematicamente controladas. Outras, como a exposição a alergénios não ocupacionais ou a exposição passiva ao fumo de tabaco, não puderam ser controladas, não nos parecendo que tenham interferido nos resultados.

O  $\Delta$ -VEMS-ano encontrado (41 ml/ano) é semelhante ao descrito por outros autores: Bouhuys (59 ml/ano),<sup>36</sup> Berry (54 ml/ano),<sup>15</sup> Beck (42 ml/ano),<sup>12</sup> Christiani (40 ml/ano),<sup>37</sup> e por nós (42 ml/ano), em estudo anterior.<sup>22</sup>

Merchant encontrou um declínio mais acentuado (192 ml/ano),<sup>38</sup> podendo a diferença ser atribuída a factores individuais como a carga tabágica e anos de exposição ou a factores ambientais como EMP e EDX, que não estão contabilizados.<sup>39</sup>

Na população geral, o  $\Delta$ -VEMS-ano é de 20 a 30 ml,<sup>40-43</sup> podendo estar aumentado na presença de tabagismo,<sup>44</sup> atopia ou HRB.<sup>23,45</sup>

Os trabalhadores têxteis, têm um  $\Delta$ -VEMS-ano mais acelerado, aceitando-se que a exposição continuada a poeiras de algodão leve a uma redução dos débitos expiratórios de cerca de 10% para o geral dos trabalhadores,<sup>46</sup> podendo ser superior naqueles com sintomas respiratórios.<sup>47</sup> Este aumento tem sido atribuído a factores como a atopia,<sup>45</sup> HRB,<sup>21</sup> tabagismo<sup>48,49</sup> e factores ambientais como o EMP<sup>39</sup> ou as EDX<sup>50</sup> e ainda, à duração da exposição.<sup>51,52</sup>

Gotlieb relacionou a atopia com um decréscimo adicional do VEMS de 10 ml/ano.<sup>45</sup> Contudo, outros autores defendem que esta redução, em atópicos, só ocorre em indivíduos com asma ou eosinofilia.<sup>51</sup>

Neste estudo, a atopia apesar de se relacionar com o  $\Delta$ -VEMS-ano, quando analisada no modelo multivariado, perdeu o significado, provavelmente devido à relação do  $\Delta$ -VEMS-ano com a HRB. A HRB, estando também relacionada com a atopia, pode levar a que a última, se analisada individualmente, apresente relação com os débitos expiratórios.

A HRB é outro factor cuja presença, mesmo na população geral, está relacionada com um  $\Delta$ -VEMS-ano mais acentuado.<sup>23,34,40,53-55</sup> Num estudo comparativo entre indivíduos com Pc20M superior e inferior a 2 mg/ml, os últimos apresentavam maior  $\Delta$ -VEMS-ano (21 ml/ano vs de 94 ml/ano),<sup>56</sup> estimando-se que este factor acarrete um declínio anual de 30 ml/ano.<sup>40</sup> O mecanismo, no entanto, não é completamente conhecido.

Nas fiações, a HRB está associada à contaminação do algodão por EDX<sup>7,8,57-62</sup> e exposições superiores a 20 ng/m<sup>3</sup> podem desencadear broncospasma e aumento transitório da HRB.<sup>63,64</sup>

A inalação de EDX provoca alterações inflamatórias das vias aéreas com acumulação e activação de neutrófilos e macrófagos<sup>65,66</sup> e libertação de múltiplos mediadores,<sup>64,67-72</sup> de cuja acção podem resultar alterações inflamatórias com fibrose e/ou destruição do parênquima pulmonar, levando a um maior declínio dos débitos expiratórios e broncospasma.<sup>73,74</sup>

Os hábitos tabágicos também se associam a um maior  $\Delta$ -VEMS-ano.<sup>48,49</sup>

Neste estudo, 64 trabalhadores (16%) apresentavam hábitos tabágicos com uma carga média de 17 UMA, tendo  $\Delta$ -VEMS-ano de 65 ml. No entanto, no modelo de análise utilizado, o consumo de tabaco perdeu o significado como factor de risco para outras varáveis.

Apesar de alguns autores não encontrarem relação  $\Delta$ -VEMS-turno e HRB,<sup>13</sup> no presente estudo, as maiores variações do  $\Delta$ -VEMS-turno ocorreram nos trabalhadores com HRB, estando relacionadas com os níveis de EDX.

Tal como é referido por outros autores, parece-nos que o  $\Delta$ -VEMS-turno traduz a presença de broncospasmo desencadeado pelas condições ambientais, sendo aceite por alguns autores como um indicador de doença ocupacional em indivíduos expostos a poeiras de algodão.<sup>37,75,76</sup>

No presente estudo, 24% dos trabalhadores apresentaram um  $\Delta$ -VEMS-turno <sup>3</sup> 200 ml, tendo-se observado relação com o  $\Delta$ -VEMS-ano, que está de acordo com o descrito por outros autores.<sup>37,40</sup> Contudo, numa análise multifactorial, a importância do  $\Delta$ -VEMS-turno para o  $\Delta$ -VEMS-ano foi perdida para outras variáveis (Tabela 4), provavelmente pelo facto daquele traduzir a presença de broncospasmo e de HRB, enquanto o  $\Delta$ -VEMS-ano se associa fundamentalmente à presença de HRB que é mais constante ao longo do tempo, que as variações do  $\Delta$ -VEMS-turno.

Nas fiações de algodão, alguns autores têm observado um aumento do declínio anual dos débitos expiratórios em trabalhadores expostos a níveis de empoeiramento superiores a 0,2 mg/m<sup>3</sup>.<sup>39</sup> Para um empoeiramento de 1 mg/m<sup>3</sup>, Fox encontrou um  $\Delta$ -VEMS-ano de 23 ml/ano,<sup>77</sup> enquanto Zuskin, encontrou um  $\Delta$ -VEMS-ano de 60 ml/ano,<sup>19</sup> e para níveis mais elevados (2 mg/m<sup>3</sup>), de 70 ml/ano (111 ml/ano em bissinóticos).<sup>78</sup>

Os níveis de empoeiramento que encontramos (0,7 mg/m<sup>3</sup> na fiação e 0,1 mg/m<sup>3</sup> na tecelagem), não foram factores determinantes na diferença do declínio anual do VEMS entre os dois sectores. O  $\Delta$ -VEMS-ano relacionou-se fundamentalmente com os níveis de EDX, o que está em acordo com o descrito por outros autores,<sup>17-21</sup> podendo-se estabelecer uma curva de dose/resposta entre estes dois parâmetros.<sup>50</sup>

As endotoxinas de bactérias Gram negativas são um importante contaminante das fibras de algodão. Atendendo à frequente relação entre EMP e EDX, é possível que alguns estudos apresentem relação entre  $\Delta$ -VEMS-ano e níveis de empoeiramento, enquanto outros efectuados em áreas cujo

empoeiramento não traduza concentrações proporcionais de EDX, falhem no estabelecimento dessa relação.

A duração da exposição pode, segundo alguns autores, influenciar o  $\Delta$ -VEMS-ano.<sup>17,51,52</sup> Neste estudo, não encontramos esta relação, provavelmente pelo facto dos trabalhadores com mais sintomas tenderem a afastar-se mais precocemente da profissão,<sup>79,80</sup> ou dos níveis de EDX, serem inferiores aos das indústrias onde esta relação se verificou.<sup>11,81,82</sup>

## CONCLUSÃO

Já em estudo anterior, efectuado na mesma indústria, em que foram avaliados 417 trabalhadores ao longo de três anos, encontramos um  $\Delta$ -VEMS-ano de 42 ml/ano, relacionado com a presença de HRB e os níveis de EDX.<sup>22</sup>

Encontramos nos trabalhadores da fiação, um declínio anual do VEMS mais acelerado, mantendo-se a dependência dos níveis de endotoxinas e presença de HRB. Dos factores ambientais avaliados, os níveis de EDX foram determinantes no declínio anual dos débitos expiratórios, não se tendo encontrado relação destes com os níveis de empoeiramento.

Assim, nas avaliações ambientais, parece-nos mais importante a determinação dos níveis de EDX que de empoeiramento e, na avaliação do trabalhador, a determinação da HRB, cuja presença é um factor de risco para um declínio dos débitos expiratórios mais acelerado e eventualmente, para o desenvolvimento de doença respiratória ocupacional.

## BIBLIOGRAFIA

1. Ramazzini B. De Morbis Artificum Diatriba. Wright WC, 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 phtisis. *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 R, Goodman N. Cardiovascular disease in cotton workers: Part I. *Br J Ind Med* 1952; 9: 146-153
5. Schilling R. Byssinosis in cotton and other textile workers. *Lancet* 1953; 2: 261-265, 319-324
6. Roach SA, Schilling R. 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, Barros H, Macedo JA, Ribeiro H., Mayan O, Sousa Pinto A. Prevalência de doença respiratória na indústria têxtil. Relação com os níveis de empoeiramento. *Acta Med Port* 1998; 11: 301-9
8. Kennedy SM, Christiani DC, Eisen EA, et al. Cotton Dust and Endotoxine Exposure-Response Relationships in Cotton Textile Workers. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 194-200
9. Smith T, Heederick D, Houba R, Quanjer PH. Dust- and Endotoxin-related Respiratory Effects in the Animal Feed Industry. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 1474-9
10. Li D, Zhong Y, Rylander R, Ma Q, Zhou X. Longitudinal study of the health of cotton workers. *J Occup Envir Med* 1995; 52: 328-331
11. Tabona M, Chan-Yeung M, Enarson D, MacLean L, Dorken E, Schulzer M. Host factors affecting longitudinal decline in lung spirometry among grain elevator workers. *Chest* 1984; 85: 782-6
12. Beck G, Maunder L, Schachter E, Schilling R. A prospective study of chronic lung disease in cotton textile workers. *Ann Intern Med* 1982; 97: 645-651
13. Boehleck B. Report to NIOSH on cooperative agreement # 81-OH-158, 1982
14. McKerrow C, McDermott M, Gilson J, Schilling R. Respiratory function during the day in cotton workers: a study in byssinosis. *Br J Ind Med* 1958; 15: 75-83
15. Berry G, McKerrow CB, Molyneaux MB. A study of the acute and chronic changes in ventilatory capacity of workers in Lancashire cotton mills. *Br J Ind Med* 1973; 30: 25-36
16. Jacobs R, Boehlecke B, Van Hage-Hamsten M, Rylander R. Bronchial reactivity, atopy, and airway response to cotton dust. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 19-24
17. Schwartz A, Donham K, Olenchock S, et al. Determinants of longitudinal changes in spirometric functions among swine confinement operators and farmers. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 47-53
18. James A, Coockson W, Buters G, et al. Symptoms and longitudinal changes in lung function in young seasonal grain handlers *Br J Ind Med* 1986; 43: 587-591
19. Zuskin E, Ivankovic D, Schacheter E, Witek T. A ten-year follow-up study of cotton textile workers. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 301-305
20. Beck GJ, Mauder LR, Schacher EN. Cotton dust and smoking effects on lung function in cotton textile workers. *Am J Epidemiol* 1984; 119: 33-43
21. Beck GJ, Mauder LR, Schacher EN. The relationship of respiratory symptoms and lung function loss in cotton textile workers. *Am Rev Respir Disease* 1984; 130: 6-11
22. Torres da Costa J, Moreira da Silva J, Ferreira J, et al. Variação anual dos débitos expiratórios em trabalhadores da indústria têxtil. Relação com a exposição a endotoxinas bacterianas. *Rev Port Pneumologia*. 1998; IV n°3: 243-268
23. Orie N, Sluiter H, De Vries K, Tammeling G, Wikop J. The host factor in bronchitis. In N. G. M. Orie and H. J. Sluter, editors. *Bronchitis*. Royal Van Gorcum, Assen 1961: 43-59
24. Ferris BG. Epidemiology standardization project. *Am Rev Resp Dis* 1978; 118 (sup): 55-88
25. Eiser NM. Bronchial provocation tests 205-106, in *Bronchial Hyperresponsiveness*, Ed Nadel JA, Pauwels R, Snashall PD. Blackwell Scientific Pub. Oxford 1987
26. Cockcroft DW, Killiam DN, Mellon JA, et col. Bronchial reactivity to inhaled methacholine: a method and clinical survey. *Clin Exp Allergy* 1977; 7: 235-243
27. Sécurité et hygiène dans l' industrie textile. Commission des Industries Textiles, Rapport III - Bureau International du Travail - Genève 1973.
28. Guidelines on validation of the Limulus Amebocyte Lysate Test as an end-product endotoxin test for human parenteral drugs, biological products, and medical devises. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Food and Drug Administration. December 1987
29. Bacterial Endotoxines Test. In United States Pharmacopoeia, 22<sup>nd</sup> Ed. Revision. 1990 US Pharmacopoeia Convention. INC. Rockville, MD, 1493-1495
30. Van Pelt W, Borsboom G, Rijcken B, Scouten J, Zomeren B, Quanjer P. Discrepancies between longitudinal and cross-sectional change in ventilatory function in 12 years of follow-up. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1218-1226
31. Lin F, Kennedy S, Chan-Yeung M. Effect of grain exposure and smoking on the longitudinal changes in immediate skin reactivity. *Clin Exp Allergy* 1994; 24: 949-954
32. Schouten J, Tager I. Interpretation of longitudinal studies. An overview. *Am J Crit Care Med* 1996; 154: S278-S284
33. Dockery D, Brunekreef B. Longitudinal studies of air pollution effects on lung function. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: S250-S256
34. Grol M, Gerritsen J, Vonk J, et al. Risk factors for growth and decline of lung function in asthmatic individuals up to age 42 years. A 30-year follow-up. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1830-1837
35. Enright P, Connett J, Kanner R, Johnson L, Lee W. Spirometry in the lung health study II. Determinants of short-term intraindividual variability. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 406-11
36. Bouhuys A, Zuskin E. Chronic respiratory disease in hemp workers: a follow-up study 1967-1974. *Ann Int Med* 1976; 84: 398-405
37. Christiani D, Ting-Ting Y, Wegman D, Eisen E, He-Lien D, Pei-Lian L. Cotton dust exposure, across-shift drop in FEV<sub>1</sub> and five-year change in lung function. *Am J Crit Care Med* 1994; 150: 1250-1255
38. Merchant J, Lumsden J, Kiburn K, et al. Intervention studies of cotton steaming to reduce biological effects of cotton dust. *Br J Ind Med* 1974; 31: 261-274
39. Jones R, Diem J, Glindmeyer H, et al. Mill effect and dose-response relationships in Byssinosis. *Br J Ind. Med* 1979; 36: 305-313
40. Rijcken B, Weiss S. Longitudinal analyses of airway responsiveness and pulmonary function decline. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: S246-S249
41. Cotes J. *Lung Function*. Philadelphia: FA Davis Co, 1974

42. Berglund E, Birath G, Bjure J, et al. Spirometric studies in normal subjects between 7 and 70 years of age. *Acta Med Scand* 1963; 173: 185-192
43. Ferris G, Anderson D, Zickmantel R. Prediction values for screening test of pulmonary function. *Am Rev Respir Dis* 1965; 91: 252-261
44. Samet J, Lange P. Longitudinal studies of active and passive smoking. *Am J Resp Crit Care Med* 1996; 154: S257-S265
45. Gotlieb J, Sparrow D, O'Connor G, Weiss S. Skin test reactivity to common aeroallergens and decline of lung function. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 561-565
46. Elwood P, Sweetnam P, Bevan C, Saunders M. Respiratory disability in ex-cotton workers. *Br J Ind Med* 1986; 43: 580-586
47. Sherman C, Xu X, Speizer F, Ferris B, Weiss S, Dockery D. Longitudinal lung function decline in subjects with respiratory symptoms. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 855-859
48. O'Connor G, Sparrow D, Segal M, Weiss T. Risk factors for ventilatory impairment among middle-aged and elderly men. *Normative Aging Study Chest* 1993; 103: 376-382
49. Burrows B, Lebowitz M, Barbee R. Respiratory disorders and allergy skin-test reactions. *Ann Inter Med* 1976; 84: 134-139
50. Vogelzank P, Van Der Gulden J, Folgering H, et al. Endotoxin exposure as a major determinant of lung function decline in pig farmers. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 15-18
51. Pahwa P, Senthilselvan A, McDuffie H, Dosman J. Longitudinal estimates of pulmonary function decline in grain workers. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 656-662
52. Chan-Yeung M, Enarson D. Prospective changes in lung function in grain elevators workers in large terminals in Vancouver. In Dosman JA, Cocroft DW, Eds. *Principles of health and safety in agriculture*. Boca R FL. CRC Press 1989; 131-134
53. Chung K. Role of inflammation in the hyperreactivity of the airways in asthma. *Thorax* 1986; 41: 657-662
54. Christiani D, Wegman D, Eisen E, Ting-Ting Ye, Pei-Liem Lu. Cotton dust exposure and longitudinal change in lung function. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: A 589
55. Rijcken B, Schouten J, Xu X, Rosner B, Weiss S. Airway hyperresponsiveness to histamine associated with accelerated decline in FEV<sub>1</sub>. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1377-1382
56. Van Schayck C, Dompeling E, Van Herwaarden C, Wever A, Weel C. Interacting effects of atopy and bronchial hyperresponsiveness on the annual decline in lung function and the exacerbation rate in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1297-1301
57. Boehlecke B, Schrelber R, Fullton J. Non-specific airway reactivity increased by exposure to cotton dust. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: A 263.
58. Michel O, Ginanni R, Le Bom B, Content J, Duchateau J, Sergysels R. Inflammatory response to acute inhalation of endotoxin in asthmatic patients. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 352-7
59. Rylander R, Bake B, Fischer J, Helander I. Pulmonary function and symptoms after inhalation of endotoxin. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 981-986
60. Hagling P, Rylander R. Exposure to cotton dust in an experimental card room. *Br J Ind Med* 1984; 41: 340-345
61. Michel O, Duchateau J, Sergysels R. Effects of inhaled endotoxine on bronchial reactivity in asthmatic and normal subjects. *J Apply Physiol* 1989; 66: 1059-1064
62. Michel O, Kips J, Duchateau J. Severity of asthma is related to endotoxin in house dust. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1641-1646
63. Peden D, Tucker K, Murphy P, et al. Eosinophil influx to the nasal airway after local, low-level LPS challenge in humans. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 388-94
64. Sandstrom T, Bjermer L, Rylander R. Lipolyssaccharide (LPS) inhalation in healthy subjects causes bronchoalveolar neutrophilia, lymphocytosis, and fibronectin increase. *Am J Ind Med* 1994; 25: 103-104
65. Dubin W, Martin T, Swoveland P, Leturcq D, Moriarty A, Tobias P. Asthma and endotoxin: lipopolysaccharide-binding protein and soluble CD14 in bronchoalveolar compartment. *Am J Physiol* 1996; 270: 736-744
66. Eldrige M, Peden D. Allergen provocation augments endotoxin-induced nasal inflammation in subjects with atopic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 475-481
67. Shute J, Vrugt V, Lindley I, Holgate S, Bron A, Aalbers R. Free and complexed interleukin-8 in blood and bronchial mucosa in asthma. *Am J Crit Care Med* 1997; 155: 1877-1883
68. Michie H, Manogue K, Spriggs D, et al. Detection of circulating tumour necrosis factor after endotoxin administration. *N Eng J Med* 1988; 318: 1481-1486
69. Nakano J, Takizawa H, Ohtoshi T, et al. Endotoxin and pro-inflammatory cytokines stimulate endothelin-1 expression and release by airway epithelial cells. *Clin Exp Allergy* 1994; 24: 330-336
70. Nakamura H, Yoshimura K, Jaffe H, Crystal R. Interleukin-8 gene expression in human bronchial epithelial cells. *J Biol Chem* 1991; 266: 19611-19617
71. D'Andrea A, Rengaraju M, Valiante N. Production of natural killer cell stimulatory factor (IL 12) by peripheral blood mononuclear cells. *J Exp Med* 1992; 176: 1387-1398
72. Lee J, Lin J, Henriksen-Destefano D, Vilcek J. Bacterial lipopolysaccharide-induced interferon-gamma production: roles of interleukin 1 and interleukin 2. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 136: 4525-4530
73. Gordon T, Harkema J. Cotton dust produces an increase in intraepithelial mucosubstances in rat airways. *Am J Crit Care Med* 1995; 151: 1981-1988
74. Ryan L, Karol M. Release of tumour necrosis factor in guinea pigs upon acute inhalation of cotton dust. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1991; 5: 93-98
75. Sepulveda M, Hankinson J, Castellan R, Cocke J. Cotton induced bronchoconstriction detected by a forced random noise oscillator. *Br J Ind Med* 1984; 41: 480-486
76. Pickering C. Byssinosis. In *Occupational Lung Disorders*, Ed W R Parkes 3<sup>rd</sup> Ed. 1994; 729-754
77. Fox A, Tombleson J, Watt A. A survey of respiratory disease in cotton operatives. Symptoms and ventilation test results. *Br J Indus Med* 1973; 30: 42-47
78. Zuskin E, Valic F. Change in the respiratory response to coarse cotton dust over a ten-year period. *Am Rev Respir Dis* 1975; 112: 417-421
79. Broder I, Corey P, Davies G, et al. Longitudinal study of grain elevator and control workers with demonstration of healthy worker effect. *J Occup Med* 1985; 27: 873-880
80. Senthilselvan A, Pahwa P, Wang P, McDuffie H, Dosman J. Persistent wheeze in grain elevator workers should not be ignored. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 701-705
81. Chan-Yeung M, Schulzer M, MacClean L, Dorken E, Tan E, Enarson D. A follow-up study of the grain elevator workers in the port of Vancouver. *Arch Environ Health* 1981; 36: 75-81.
82. Enarson D, Vedal S, Chan-Yeung M. Rapid decline in FEV<sub>1</sub> in grain handlers. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 814-817