EXPUNEREA CUMULATIVĂ LA PULBERI MINERALE, REACTIVITATEA BRONȘICĂ ȘI DECLINUL VEMS

ANDREEA-IULIA SOCACIU[1], ARMAND GABRIEL RÂJNOVEANU[2], SORANA DANIELA BOLBOACĂ[3], ARISTOTEL COCÂRLĂ[4]

[1,2,3,4]Universitatea de Medicină şi Farmacie „Iuliu Haţieganu" Cluj-Napoca

Cuvinte cheie: *chestionar de simptome respiratorii ECRHS II, declin VEMS, expunere cumulativă la pulberi minerale*

Rezumat: *Scopul lucrării constă în evaluarea pricipalelor simptome de hiperreactivitate bronşică (HRB) în relaţie cu expunerea cumulativă la pulberi minerale (EC) şi declinul VEMS (ΔVEMS) într-un studiu longitudinal pe durata a 3,7 ani. A fost vizat un grup de 105 angajaţi dintr-o societate producătoare de armături metalice. S-a aplicat chestionarul de simptome respiratorii ECRHS II, s-au calculat ΔVEMS şi EC. Simptomele sugestive de HRB au fost: prezenţa fenomenului de wheezing, senzaţia de constricţie toracică matinală şi dispneea instalată brusc după terminarea unui efort epuizant. HRB, apreciată ca probabilă, s-a asociat cu o rată semnificativ crescută a ΔVEMS comparativ cu declinul funcţional al subiecţilor asimptomatici. ΔVEMS s-a aflat într-un model de relaţie lineară cu EC şi statutul de fumător. Chestionarul ECRHS II este un instrument eficient şi uşor de aplicat, care permite, concomitent cu evaluarea ΔVEMS, o selectare precoce a subiecţilor susceptibili de a contracta obstrucţie cronică a căilor aeriene.*

Keywords: *ECRHS II questionnaire of respiratory symptoms, FEV1 decline, cumulative exposure to mineral dusts*

Abstract: *The aim of this study is to assess the main symptoms of bronchial hyperreactivity (BHR) in relation with cumulative exposure to mineral dusts (CE) and FEV1 decline, in a longitudinal study over a period of 3.7 years. We examined a group of 105 employees of a company producing metallic reinforcements. A respiratory symptoms questionnaire ECRHS II was applied, we calculated the annual decline in FEV1 (ΔFEV1) and we noted the CE. The suggestive symptoms for BHR were: wheezing, morning chest tightness and sudden shortness of breath after an exhausting effort. We observed a significantly increased rate of ΔFEV1 in subjects with BHR compared with the ΔFEV1 in asymptomatic subjects. ΔFEV1 was in a linear relationship with the CE and the smoking status. ECRHS II questionnaire is an effective and easy to apply instrument, allowing, together with the ΔFEV1 evaluation, an early selection of subjects likely to develop chronic airway obstruction.*

INTRODUCERE

Obstrucţia cronică a căilor aeriene a înregistrat, pe plan mondial, o creştere îngrijorătoare a frecvenţei, unele studii prognozând-o pentru anii 2020 ca a treia cauză de deces.(1) Entitate plurietiologică, ea recunoaşte, pe lângă factorii individuali, genetici, tot mai bine cunoscuţi în prezent, poluarea aerului care determină o creştere a frecvenţei simptomelor respiratorii şi declinul funcţiei pulmonare.(2,3) Principalii agenţi de poluare sunt fumatul şi expunerea ocupaţională la pulberi. Într-un document oficial al American Thoracic Society din 2003, riscul atribuabil factorilor ocupaţionali pentru BPCO a fost evaluat ca principală cauză la 15% din totalul bolnavilor diagnosticaţi.(4) Între parametrii ventilatori, VEMS, ca cel mai reprezentativ, evoluează fiziologic în raport cu vârsta şi atinge un vârf între 20-30 ani, după care scade gradat (5), cu o rată anuală evaluată la 25 ml/an.(6) Creşterea ratei medii anuale de declin a VEMS (Δ VEMS) coboară în timp valoarea raportată la cea predictivă sub 80%, cu un indice VEMS/CV sub 70%, prag care certifică instalarea BPCO. Cunoaşterea ΔVEMS înainte de instalarea obstrucţiei cronice, este o condiţie esenţială pentru prevenirea deteriorării funcţiei ventilatorii dar, pentru aceasta, este necesară o mai bună cunoaştere a mecanismelor care stau la baza declinului. Cercetările recente tind să asocieze accelerarea declinului funcţional de prezenţa hiperreactivităţii bronşice (HRB) determinată de inflamaţia cronică a căilor aeriene consecutivă expunerii la factori de risc. Astfel, HRB se prefigurează ca factor de predicţie pentru creşterea ratei de declin funcţional (7), anticipând obstrucţia cronică a căilor aeriene dar, reprezintă şi un factor de agravare în cazul persistenţei sale prin continuarea expunerii la risc. Unele studii asupra subiecţilor asimptomatici, cu funcţie ventilatorie normală, dar hiperreactivi, evidenţiază o creştere a ratei de declin în condiţiile expunerii continui la agenţii etiologici.(8)

Pentru constituirea unui grup ţintă asupra căruia trebuie acţionat prin mijloace eficiente de prevenire, ideal ar fi o investigare a reactivităţii bronşice. Deoarece această investigaţie este, în general, neagreată de persoanele asimptomatice, aplicarea unor chestionare de simptome respiratorii se recomandă ca alternativa de practicat. În acest scop, noi am efectuat un studiu de validare a chestionarului ECRHS II la un grup de subiecţi cu simptome respiratorii cărora li s-a efectuat testul inhalator cu histamină, concluzionând că prezenţa fenomenului de wheezing înafara infecţiilor recurente, senzaţia de constricţie toracică matinală şi dispneea instalată brusc după un efort epuizant, sunt puternic sugestive pentru HRB.(9)

[1]Autor corespondent: Andreea-Iulia Socaciu, Str. Ioan Budai Deleanu, Nr. 28, Cluj Napoca, România, Tel: +40752 55576, E-mail: medisyn@yahoo.com
Articol intrat în redacţie în 28.12.2012 şi acceptat spre publicare în 11.02.2013
ACTA MEDICA TRANSILVANICA Martie 2013;2(1):85-88

SCOP

Scopul acestui studiu este de a evalua principalele simptome ale HRB în relaţie cu declinul VEMS şi cu expunerea cumulativă la pulberi minerale.

MATERIAL ŞI METODĂ DE LUCRU

Lotul cercetat cuprinde 105 angajaţi din secţiile turnătorie şi prelucrare ale unei societăţi producătoare de armături metalice cu expunere similară calitativă la pulberi mixte (oxizi metalici, silicaţi şi o proporţie redusă de SiO_2 liber), concentraţiile, evaluate gravimetric ca pulberi totale, fiind diferite de la un loc de muncă la altul. Gazele iritante (oxizi de azot, dioxid de sulf) determinate cu ajutorul unui analizor Triple Plus (Crowcon Instrument LTD) echipat cu senzori electrochimici, au fost sub limita detectabilă, iar formaldehida, determinată cu spectrofotometrul de absorbţie moleculară a fost, în medie de 10 ori sub valoarea limită admisă. Din aceste motive s-a considerat ca factor de risc dominant, expunerea la pulberi minerale.

Criteriile majore de includere în lot au fost acordul de parcurgere şi răspuns la chestionarul administrat şi o activitate în cadrul societăţii de cel puţin 12 luni, cu cel puţin două investigaţii funcţionale (la începutul şi la sfârşitul perioadei de observaţie).

Ca şi criterii de excludere au fost prezenţa hipertensiunii arteriale, a cardiopatiei ischemice şi o cooperare slabă la explorarea funcţională, tradusă prin diferenţe mai mari de 20-30 ml între cele trei probe efectuate cu ocazia investigaţiei.

Culegerea simptomelor, durata activităţii în unul sau mai multe posturi de lucru şi practicarea fumatului activ sau pasiv s-au obţinut cu ajutorul chestionarului ECRHS II (10) parcurgându-se itemii Q1-Q29.

Testarea funcţiei ventilatorii s-a făcut cu un aparat Microspiro, HI – 501 de fabricaţie japoneză, calibrat în ziua folosirii cu o seringă de 1000 ml. La fiecare subiect s-au efectuat trei testări reţinându-se pentru studiu valorile performante ca valori absolute şi ca valori procentuale (raportate la valorile de predicţie ERS – 93 – European Respiratory Society – 1993). Testarea s-a făcut de aceeaşi persoană, medic, cu subiectul testat în poziţie ortostatică, cu pensă nazală. S-au considerat ca obstructivi cronici subiecţii cu VEMS sub 80% din valoarea de predicţie şi cu un raport VEMS/CV mai mic de 0,7 (11), iar ca bronşitici cronici, cei care au răspuns cu „da” la itemii Q8.1 şi Q10.1 (tuse cronică cu expectoraţie timp de cel puţin 3 luni succesive pe an în doi ani consecutivi). Timpul mediu de observaţie a fost de 44,88 ± 14,14 luni (3,7 ani) variind de la 12 la 84 de luni. Calcularea ΔVEMS s-a făcut după formula: *($VEMS_1$ – $VEMS_2$)x12/interval de observaţie în luni* şi s-a exprimat în ml/an ($VEMS_1$=valoarea absolută de la introducerea în lot, $VEMS_2$=valoarea absolută la sfârşitul perioadei de observaţie).

Expunerea cumulativă la pulberi (EC) s-a calculat ca produs al concentraţiei la praf cu numărul anilor lucraţi în aceste condiţii. Când angajaţii au avut mai multe locuri de muncă, expunerea cumulativă s-a calculat ca sumă a produselor corespunzătoare. EC s-a exprimat ca ani de praf (dust years). Hiperreactivitatea bronşică s-a considerat ca prezentă cu probabilitate mare la subiecţii care au răspuns „da” la itemii Q1 (wheezing), Q2 (senzaţia matinală de constricţie toracică) şi Q4 (dispnee instalată brusc după un efort epuizant).

La fiecare subiect s-a efectuat radiografia pulmonară standard în vederea stabilirii prezenţei unei eventuale silicoze.

Statistic, au fost analizate variabile calitative însumate ca şi procente şi intervale de confidenţă 95%, iar pentru calcul s-a utilizat o formulă binominală optimizată.(12,13) Principalele caracteristici ale variabilelor metrice au fost exprimate ca şi medie cu deviaţie standard atunci când au avut o distribuţie normală. În absenţa unei distribuţii normale s-a calculat mediana şi intervalul de percentile. Testul t-Student a fost aplicat pentru compararea variabilelor continue, normal distribuite. În absenţa acestei situaţii, s-a utilizat testul Mann-Whitney. Tehnica modelului liniar general a fost aplicată pentru a se realiza o corelaţie între variabile dependente (declinul VEMS) şi variabile independente (expunerea cumulativă la praf şi statutul de fumător).

Analiza statistică a fost realizată prin intermediul Statistica software cu un nivel de semnificaţie de 5%.

REZULTATE

Reprezentarea procentuală bărbaţi/femei este de 81% respectiv 19%, predominenţa bărbaţilor fiind semnificativ mai mare (Z=16,1945; p<0,0001) şi reflectă structura pe sexe a efectivului global de angajaţi. Media vârstei pe lotul întreg este de 46,44 ± 6,77 ani fără diferenţe semnificative între mediile observate la bărbaţi şi femei (testul Mann-Whitney = 704).

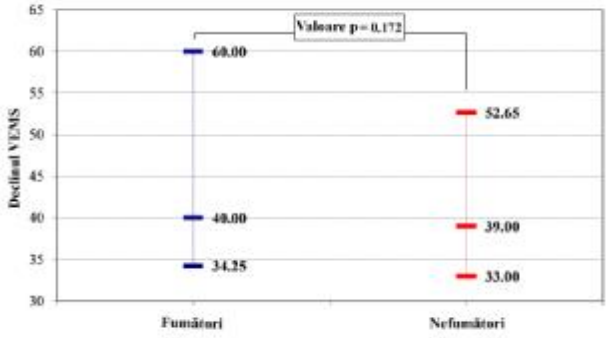
Prevalenţa bronşitei cronice a fost de 14% pe lotul întreg, fiind mai mare la fumători (19%) comparativ cu nefumătorii, diferenţele fiind nesemnificative statistic (Z=1,1075; p=0,2681). Prevalenţa globală a BPCO a fost de 8%, înregistrând 12% la fumători şi 5% la nefumători, diferenţele fiind nesemnificative statistic (Z=1,2244; p=0,2208) (tabelul nr. 1).

Tabelul nr. 1. Prevalenţa bronşitei cronice şi a BPCO

Entitatea diagnosticată	Prevalenţa (%) [95%CI]	Test Z (valoare p)
Bronşita cronică		
Lotul întreg	14 [8-21]	
Fumători (n=42) vs Nefumători(n=63)	19 [10-33] vs 11 [5-22]	1.1075 (0.2681)
BPCO		
Lotul întreg	8 [7-9]	
Fumători (n=42) vs Nefumători (n=63)	12 [5-26] vs 5 [2-13]	1.2244 (0.2208)

Δ VEMS a variat între 21,67 şi 90,00 ml/an realizând o medie de 44,73 ± 15,68 ml/an. Nu s-au remarcat diferenţe semnificative la comparaţia ΔVEMS între fumători şi nefumători (testul Mann-Whitney =1114,5) (figura nr. 1).

Figura nr. 1. Comparaţie ΔVEMS între fumători şi nefumători



Relaţia dintre Δ VEMS şi prezenţa/absenţa simptomelor sugestive de HRB este ilustrată în tabelul 2, observându-se un declin înalt, semnificativ mai mare, pentru cei simptomatici comparativ cu cei fără simptome.

Tabelul nr. 2. Declinul VEMS (ml/an) în relaţie cu prezenţa simptomelor

Subloturi în funcţie de răspunsul „DA” la itemii Q1, Q2, Q4	Nr. obs.	ΔVEMS (ml/an)	Semnificaţie statistică
A: două sau trei simptome prezente	31	61,73±12,9	**A/B: B/C: A/C:** t=3,946 t=0,960 t=9,656 p<0,002 p>0,05 p<0,001
B: un singur simptom prezent	9	41,23±12,8	
C: fără simptome	65	36,72±9,3	

Q1: Aţi avut şuierături/fluierături în piept vreodată în ultimele 12 luni?
Q2: Aţi avut vreodată, dimineaţa la trezire, o senzaţie de apăsare în piept în ultimele 12 luni?
Q4: Aţi avut vreodată în ultimele 12 luni o senzaţie bruscă de lipsă de aer care să urmeze unui efort intens?

Expunerea cumulativă la pulberi a fost similară pentru fumători şi nefumători (109,4 ± 59,89 vs 106,88 ± 59,068) (p=0,832). S-a observat un model linear de legătură între Δ VEMS şi cele două variabile independente: expunerea cumulativă la pulberi şi statutul de fumător (F=546,4; $p=1,13x10^{-62}$; eta-square=0,941; observed power=1). Ambele variabile independente au fost statistic semnificative (expunerea cumulativă la pulberi: F=82,15; $p=9,57x10^{-15}$; eta-square=0,446; statutul de fumător: F=61,07; $p=3,65x10^{-18}$; eta-square=0,545).

DISCUŢII

Prevalenţa afecţiunilor bronhopulmonare nespecifice se situează în contextul datelor cunoscute în literatură privitoare la riscul expunerii ocupaţionale. Faptul că diferenţele de prevalenţă sunt nesemnificative la comparaţia între fumători şi nefumători sugerează existenţa unei poluări importante cu pulberi care „şterge” diferenţele atribuabile statutului de fumător. Acest fenomen este bine cunoscut din cercetările de anvergură realizate în anii ’70 de către Lambert şi Reid.(14)

Declinul funcţional constatat de noi este mult superior celui fiziologic, apropiindu-se de cel comunicat de Bake şi colab. (15) la muncitorii din subteran care efectuează operaţiuni de perforare pentru construcţii de tunele. S-au comunicat şi valori mari ale ΔVEMS (65 ml/an) în decursul unei perioade scurte de expunere în minele de cărbuni, în medie de 11 luni.(7) În lotul studiat de noi ΔVEMS nu s-a corelat semnificativ cu statutul de fumător, aspect explicabil, probabil, tot prin nivelul înalt de poluare. Alte studii menţionează un exces de declin funcţional la fumătorii expuşi la risc, comparativ cu nefumătorii.(11)

Principalele simptome sugestive pentru hiperreactivitate au fost fenomenul de wheezing (cel mai frecvent), constricţia toracică matinală şi dispneea instalată brusc după terminarea unui efort epuizant. Alte date din literatură semnalează fenomenul de wheezing ca principal simptom pentru HRB.(16,17,18)

HRB, existentă în seria observaţiilor noastre ca probabilă, s-a asociat cu o rată crescută a Δ VEMS, reprezentând un adevărat „preludiu” al declinului funcţional. Un studiu recent asupra efectivului de pompieri angajaţi în evenimentele de la World Trade Center din 11 septembrie 2011 a confirmat o relaţie evidentă între declinul VEMS şi HRB.(19)

Expunerea cumulativă la pulberi este un indicator relevant în studiile privitoare la efectele respiratorii ale acestora pe termen lung.(11,20) În studiul nostru, ΔVEMS s-a aflat într-un model de relaţie liniară cu EC şi statutul de fumător.

În baza cunoştinţelor actuale, secvenţialitatea fenomenelor care conduc la declinul funcţional începe cu inflamaţia căilor aeriene determinată de pulberile minerale şi mediată de sistemul nonadrenergic, noncolinergic (18,21) generator de neuropeptide. Această inflamaţie, neurogenă, determină fenomene de remodelare bronşică, inclusiv hipertrofia substratului contractil din căile aeriene şi se exprimă prin hiperreactivitate. Chiar şi HRB asimptomatică se asociază cu fenomene de remodelare.(22)

Studiul efectuat de noi precizează importanţa culegerii simptomelor respiratorii pe baza unui chestionar standardizat şi urmărirea dinamică a ΔVEMS ca metode de selectare a angajaţilor destinaţi programelor de conservare a funcţiei respiratorii.

CONCLUZII

Chestionarul ECRHS II este un instrument eficient, comod şi acceptat de responderi pentru evidenţierea cu probabilitate a HRB.

Simptomele sugestive pentru HRB au fost fenomenul wheezing, constricţia toracică matinală şi dispneea instalată brusc după terminarea unui efort epuizant. Coexistenţa a cel puţin două dintre aceste simptome s-a asociat cu o rată crescută a declinului VEMS.

Declinul VEMS s-a aflat într-un model de relaţie lineară cu EC şi statutul de fumător.

REFERINŢE

1. Raherison C. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. Presse Med. 2009;38(3):400-405.
2. Miedinger D, Chhajed DN, Stolz D, et al. Respiratory symptoms, atopy and bronchial hyperreactivity in professional fire-fighters. Eur Respir. J. 2007;30:538-544.
3. Minov J, Karadzinska-Bislimovska J, Vasilevska K, et al. Effects of passive smoking at work on respiratory symptoms, lung function and bronchial responsiveness in never-smoking office cleaning women. Arh Hig Rada Toksikol. 2009;60(3):327-334.
4. American Toracic Society Statement. Occupational Contribution to the Burden of Airway Disease. Am J Respir Crit Care Med. 2003;167(5):787-797.
5. Guenard H, Rouatbi S. Physiological aspects of the decline of pulmonary function with age. Rev Mal Respir. 2004;21(5pt3):8s13-24.
6. Official statement of the European Respiratory Society. Standardized lung function testing. Eur Respir J Suppl. 1993;16:1-100.
7. Wang ML, Avashia BH, Wood J, Petsonk EL. Excessive longitudinal FEV1 decline and risks to future health: a case-control study. Am J Ind Med. 2009;52(12):909-915.
8. Harber P, Tashkin DP, Simmons M, et al. Effect of occupational exposures on decline of lung function in early chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit. Care Med. 2007;176(10):994-1000.
9. Socaciu A, Râjnoveanu A, Cocârlă A, et al. Investigation of bronchial hyperreactivity. ECRHS II test questionnaire versus histamine PD20 FEV. Acta Medica Transilvanica; 2013 (în curs de apariţie).
10. Burney PGJ, Luczynska C, Chinn S, Jarvis D. The European Community Respiratory Health Survey. Eur Respir J. 1994;7:954-960.

11. Mamuya SH, Bratveit M, Mwaiselage J, Moen BE. Variability of Exposure and Estimation of Cumulative Exposure in a Manually Operated Coal Mine. Ann Occup Hyg. 2006;50(7):737-745.
12. Bolboacă SD, Jantzchi L. Binominal Distribution Sample Confidence Interval Estimation for Positive and Negative Likelihood Ratio Medical Key Parameters. Annual Symposium of Biomedical and Health Informatics; Special Issue: from Foundations to Applications to Policy (Proc. CD, October 22-26, Washington DC, USA); 2005. p. 66-70.
13. Jantschi L, Bolboacă SD. Exact probabilities and confidence limits for binominal samples: applied to the difference between two proportions. The Scientific World Journal. 2010;10:865-878.
14. Lambert PM, Reid DD. Smoking, air pollution and bronchitis in Britain. Lancet. 1970;1(7652):853-7.
15. Bakke B, Ulvestad B, Stewart P, Edward W. Cumulative exposure to dust and gases as determinants of lung function decline in tunnel construction workers. Occup Environ Med. 2004;61(3):262-269.
16. Woolcock AJ, Peat JK, Salome CM, et al. Prevalence of bronchial hyperresponsiveness and asthma in a rural adult population. Thorax. 1987; 42(5): 361-368.
17. Rijcken B, Schouten JP, Weiss ST, et al. The relationship of nonspecific bronchial responsiveness to respiratory symptoms in a random population sample. Am Rev Respir Dis. 1987;136(1):62-68.
18. Trigg CJ, Bennet JB, Tooley M, et al. A general practice based survey of bronchial hyperresponsiveness and its relation to symptoms, sex, age, atopy and smoking. Thorax. 1990;45(11):866-872.
19. Weiden MD, Ferrier N, Nolan A, et al. Obstructive airways disease with air trapping among fire-fighters exposed to World Trade Center dust. Chest. 2010;137(3):566-574.
20. Rappaport SM. Assessment of long-term exposures to toxic substances in air. Ann Occup Hyg. 1991;35(1):61-121.
21. Vogelzang PF, van der Gulden JW, Folgering H, et al. Longitudinal changes in bronchial responsiveness associated with swine confinement dust exposure. Chest. 2000;117(5):1488-1495.
22. Laprise C, Laviolette M, Boutet M, et al. Asymptomatic airway hyperresponsiveness: relationships with airway inflamation and remodelling. Eur Respir J. 1999;14(1):63-73.