



Angelica dos Santos Vianna^a

<https://orcid.org/0000-0003-0657-2141>

Ana Clara Poyares de Mello Bhering^b

<https://orcid.org/0000-0002-4417-3638>

Fernanda Antunes Cavalcante da Silva^b

<https://orcid.org/0000-0003-3058-242X>

Rosa Cristina dos Santos Vianna^c

<https://orcid.org/0000-0003-3214-8299>

Aline de Souza Espindola Santos^a

<https://orcid.org/0000-0002-5498-3992>

Exposição ao gás cloro e padrões evolutivos da síndrome da disfunção reativa das vias aéreas: uma revisão sistemática

Chlorine gas exposure and evolutive patterns of reactive airways dysfunction syndrome: a systematic review

Resumo

Introdução: o cloro é o gás irritante a que as pessoas estão comumente expostas no cotidiano. Um dos seus efeitos tóxicos é a síndrome da disfunção reativa das vias aéreas (SDRA). **Objetivo:** resumir as principais evidências dos padrões evolutivos da SDRA. **Métodos:** Revisão sistemática da literatura de artigos publicados entre setembro de 1985 e julho de 2021 no repositório da Universidade de São Paulo (USP) e nas bases BVS/LILACS, PubMed/Medline e SciELO. Foram utilizados os descritores “cloro” e “asma ocupacional” associados à “síndrome da disfunção reativa das vias aéreas” ou “asma induzida por irritantes”. Dois revisores independentes selecionaram e avaliaram a qualidade dos estudos, com apoio do *checklist* do Instituto Joanna Briggs. **Resultados:** selecionaram-se 22 estudos: 11 séries de casos, oito relatos de caso e três estudos transversais. Os estudos selecionados abrangeram 1.335 participantes de 11 países, e apenas 170 tiveram diagnóstico de SDRA com evolução documentada. Destes, 115 (65%) foram devido à exposição ocupacional. Os padrões evolutivos mais frequentes foram persistência prolongada dos sintomas, alterações espirométricas e/ou hiper-responsividade brônquica, principalmente no ambiente ocupacional. Observou-se falta de padronização no relato de informações adequadas. **Conclusões:** a cronicidade foi o padrão evolutivo da SDRA mais frequente. Houve falta de informação apropriada que impediu uma análise adequada dos resultados.

Palavras-chave: cloro; asma ocupacional; humanos; revisão sistemática; saúde do trabalhador.

Abstract

Introduction: chlorine is the most irritant gas to which people are commonly exposed to daily. One of its toxic effects is reactive airway dysfunction syndrome (RADS). **Objective:** this study aims to summarize the evidence from the evolutive patterns of RADS. **Methods:** this systematic review study was conducted using the databases of the University of São Paulo repository, BVS/LILACS, PubMed/Medline, and SciELO. Studies from September 1985 to July 2021 with “chlorine” and “occupational asthma” as descriptors, associated with “reactive airway dysfunction syndrome” or “irritant-induced asthma,” were included. These articles were assessed by two independent reviewers. The study’s quality was assessed using the Joanna Briggs checklist. **Results:** a total of 22 studies were retrieved, including 11 case series, 8 case reports, and 3 cross-sectional studies. The selected studies covered 1.335 participants from 11 countries, and only 170 had a diagnosis of RADS with documented evolution. Of these, 115 (65%) were due to occupational exposure. The most frequent RADS evolutive pattern was the long-term persistence of symptoms, spirometric alterations, and/or bronchial hyperresponsiveness, mainly in the occupational setting. A lack of standardization of adequate information reporting was found. **Conclusions:** chronicity was the most frequent RADS evolutive pattern.

Keywords: chlorine; occupational asthma; humans; systematic review; occupational health.

^aUniversidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Estudos em Saúde Coletiva. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

^bUniversidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Medicina. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

^cInstituto D’OR de Pesquisa e Ensino, Faculdade IDOR de Ciências Médicas. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Contato:

Angelica dos Santos Vianna

E-mail:

angelica@iesc.ufrj.br

As autoras declaram que o trabalho não foi subvencionado e que não há conflitos de interesses.

As autoras informam que o trabalho não foi apresentado em evento científico.

Introdução

O cloro é um gás tóxico com caráter irritante respiratório e de coloração amarelo-esverdeada. Devido a sua alta reatividade e solubilidade intermediária em água pode causar danos agudos ao trato respiratório superior e inferior^{1,2}.

É encontrado em vários processos industriais, incluindo aqueles usados para a fabricação de pesticidas, plásticos, solventes, alvejantes em papel e tecido, detergentes, bem como para o tratamento de água potável e de piscinas. Trabalhadores expostos a gases, em especial o cloro, apresentam maior risco de desenvolver doenças respiratórias³. Entre as doenças ocupacionais, as do aparelho respiratório são as mais comuns, apresentando tendência de crescimento. Além disso, são responsáveis por 17% de todas as mortes relacionadas à ocupação^{3,4}. Já a população em geral pode ser exposta ao cloro de duas maneiras: pelo uso inadequado de produtos químicos para fins de limpeza doméstica, tais como mistura de produtos à base de ácido com água sanitária, e por estar próxima à indústria ou a local de vazamento causado por veículo transportador com tanque de cloro¹. A exposição da população a esse gás irritante ocorre comumente no dia a dia e, de modo geral, em ambientes mal ventilados e sem proteção individual adequada, fato que requer cuidados emergenciais frequentes⁵.

O cloro tem um odor forte e pungente, com valores limites que variam de 0,1 a 0,3 ppm². Nos locais de trabalho, os limites de exposição variam de acordo com as agências reguladoras e científicas. Por exemplo, para uma média ponderada no tempo (TWA) de oito horas, a Administração de Segurança e Saúde Ocupacional dos Estados Unidos (OSHA) estabelece um limite de

exposição permitido de 1 ppm, enquanto a Conferência Americana de Higienistas Industriais Governamentais (ACGIH) dos Estados Unidos estabelece um valor limite de exposição de 0,5 ppm⁶. É importante ressaltar que as estratégias de monitoramento do ar utilizadas não eliminam o risco de exposição devido a acidente⁷.

Seus efeitos tóxicos afetam principalmente as vias aéreas. Dependendo da dose e da duração da exposição, os casos podem variar de leve, com irritação transitória da mucosa, a grave, com acometimento da árvore traqueobrônquica (bronquite crônica), do parênquima pulmonar (edema pulmonar, síndrome do desconforto respiratório agudo) e, eventualmente, pode levar à morte⁸. Ainda, alguns indivíduos podem desenvolver uma forma variante de asma ocupacional, conhecida como síndrome de disfunção reativa das vias aéreas (SDRA), que progride com sinais e sintomas de asma a longo prazo após o término da exposição^{8,9}. O cloro é um dos principais agentes irritantes que desencadeiam a SDRA, embora essa relação causal seja questionada há muitos anos^{9,10}.

A primeira menção a SDRA na literatura científica ocorreu em 1981, quando Brooks e Lockey relataram 13 casos de doença não imunológica caracterizada por hiper-reatividade das vias aéreas após exposição a altas concentrações de um agente irritante¹¹. Quatro anos depois, Brooks et al.¹² propuseram os critérios diagnósticos dessa síndrome. Desde então, relatos subsequentes os modificaram, incluindo casos com início tardio de asma ocorridos após uma ou mais exposições a altas concentrações de agente irritante¹³. De acordo com o Colégio Americano de Medicina Torácica (CHEST), esses casos deveriam ser incluídos na categoria “asma induzida por irritante”¹⁴. Os critérios diagnósticos originais e modificados para SDRA estão listados na **Tabela 1**.

Tabela 1 Critérios diagnósticos da síndrome de disfunção reativa das vias aéreas

<i>Critérios originais^(d)</i>	<i>Critérios modificados^(e)</i>
– Sintomas simulando asma de início recente	– Sintomas simulando asma de início recente ou asma recorrente na infância
– O início dos sintomas ocorreu após uma única exposição incidental ou acidental	– Início dos sintomas relacionado a uma ou mais exposições a altas concentrações
– Início dos sintomas ≤24 horas após a exposição	– Os sintomas podem começar >24 horas após a exposição
– Exposição a gás, fumaça, fumaça ou vapor com características irritantes e em concentrações muito elevadas	– Qualquer exposição a altas concentrações de gás, fumaça, vapor, sprays ou até mesmo poeira
– Sintomas persistentes por ≥3 meses	– Nenhuma menção
– Testes de função pulmonar podem mostrar obstrução do fluxo aéreo	– Nenhuma menção
– Teste de provocação com metacolina foi positivo	– Nenhuma menção
– Outros tipos de doenças pulmonares foram descartados	– Dificuldade em excluir doenças prévias das vias aéreas associadas ao tabagismo ou à atopia pode ocorrer

Fonte: Adaptado pelos autores com base em Brooks et al.^{12(d)} e Tarlo et al.^{14(e)}.

Há evidências de que a concentração e a duração da exposição ao agente irritante podem impactar substancialmente o desenvolvimento e a persistência dos sintomas. Outros fatores predisponentes à irritação das vias aéreas e a história de tabagismo atual também podem contribuir para seu desenvolvimento, embora haja controvérsia sobre este último. Por outro lado, existe um consenso de que a atopia não está associada à manutenção dos sintomas da SDRA^{15,16}.

Até o momento, a resolução completa, a cronicidade e a morte são os padrões evolutivos dessa síndrome^{8,12,17}. No entanto, poucos estudos se dedicaram à avaliação dos resultados e, quando o fizeram, usaram diferentes instrumentos, como avaliação clínica, função pulmonar e/ou teste de broncoprovocação, em períodos diferentes do seguimento. Essa falta de padronização da abordagem para o relato da evolução de SDRA interfere, sem dúvida, na compreensão completa da razão pela qual há diferenças nos padrões evolutivos^{10,18}.

Dessa forma, este estudo teve como objetivo sintetizar as principais evidências dos padrões evolutivos da SDRA.

Métodos

As diretrizes do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) foram seguidas para conduzir e relatar esta revisão¹⁹. Além disso, o protocolo do estudo foi submetido ao Registro Prospectivo Internacional de Revisões Sistemáticas (PROSPERO) e aprovado em 3 de outubro de 2021, com o número de registro CRD42021276622.

Estratégia de busca

Desenvolveu-se estratégia de busca em três bases de dados eletrônicas — Biblioteca Virtual em Saúde (BVS)/Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), PubMed/*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (Medline) e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) — e na biblioteca digital de dissertações e teses da Universidade de São Paulo (USP), em julho de 2021. Diversas combinações de descritores associados à palavra texto foram utilizadas: “cloro” AND “síndrome de disfunção reativa das vias aéreas” OR “asma induzida por irritante” OR “asma ocupacional”.

Critérios de elegibilidade

Os artigos foram incluídos com base na estratégia PICOS — Participantes: humanos com casos de SDRA; Intervenção: exposição única a altas concentrações de cloro; Comparação: não aplicável; *Outcome* (Resultado): relato de acompanhamento dos casos de SDRA por pelo menos três meses; *Study* (Estudo): artigo observacional original publicado nos idiomas espanhol, inglês ou português, entre setembro de 1985 e julho de 2021.

Todos os artigos com casos de SDRA relatados pelos autores foram aceitos, independentemente dos critérios diagnósticos empregados. Em seguida, foram analisadas as características dos participantes que atendiam aos critérios de inclusão. Escolheu-se uma única exposição a altas concentrações, pois tanto a concentração como a duração da exposição aos irritantes podem impactar substancialmente o desfecho¹⁶. Excluiu-se qualquer caso com exposição a outros irritantes (simples ou mistos) e com acompanhamento inferior a três meses¹². Além disso, foram descartados artigos editoriais, opinião do autor, livros, estudos experimentais (animais e *in vitro*) e estudos de revisão. A PubMed foi a base de dados de referência para os casos de artigos duplicados.

O mês de setembro de 1985 foi escolhido como período inicial para avaliação dos artigos porque os critérios diagnósticos originais foram descritos naquela época, com posterior ampliação de sua definição¹²⁻¹⁴.

Seleção dos estudos

Dois revisores (ACB e FAC) avaliaram de forma independente todo o processo de seleção dos estudos. Quaisquer divergências nessa etapa foram resolvidas por meio de discussão e, se necessário, um terceiro revisor (ASV) foi consultado. O fluxoograma do processo de seleção começou pela análise dos títulos, do resumo e posteriormente do texto completo. Por fim, as listas de referências de artigos elegíveis foram verificadas para identificar estudos adicionais relevantes.

Extração dos dados

Um revisor (ACB) extraiu os dados dos estudos elegíveis por meio de um formulário que incluía: (1) Características do estudo: nome do primeiro autor, ano de publicação, país de estudo; (2) Métodos: desenho, tamanho da amostra e local de exposição; (3) Casos de SDRA: número de casos, idade, sexo, exames complementares (espirometria e teste de broncoprovocação com resultado), padrão evolutivo (resolução, cronicidade, óbito); e (4) Avaliação de qualidade. Outro revisor (ASV) verificou essa etapa.

Avaliação da qualidade metodológica

Dois revisores (ACB, ASV) avaliaram independentemente a qualidade de cada estudo elegível de acordo com a *Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross-Sectional Studies* do Joanna Briggs Institute (JBI) (Universidade de Adelaide, Austrália), que é um instrumento válido para avaliar estudos transversais, séries de caso e relatos de caso²⁰. Esse *checklist* contém questões para cada categoria de estudo (oito para transversal e relato de caso e 10 para série de casos), abrangendo os tópicos sobre relato, desenho da metodologia, execução e ferramentas para análise de resultados. Há três respostas possíveis para cada item: “sim”, “não” e “não se aplica”. No fim, foi alcançada uma pontuação geral para cada artigo e foi considerado um ponto de corte de 50% das respostas do *checklist* para classificar o risco de viés como alto (>50%), moderado (=50%) ou baixo (<50%).

A diferença entre o relato (até três casos) e a série de casos (mais de três casos) foi baseada no número descrito de participantes²¹.

Descrição da variável

Do ponto de vista clínico e funcional respiratório, o padrão evolutivo foi dividido em quatro grupos:

resolução rápida (em três meses); resolução tardia (de três a seis meses); cronicidade do quadro, definida como a persistência de alterações respiratórias clínicas e/ou funcionais (mais de seis meses); e morte^{12,13,17}.

O critério utilizado para classificar a gravidade da obstrução na espirometria foi o recomendado pela *American Thoracic Society* (ATS)/*European Respiratory Society* (ERS), que utiliza o percentual do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1): leve (>70%), moderado (60% a 69%), moderadamente grave (50% a 59%), grave (35% a 49%) e muito grave (<35%)²².

Resultados

Um fluxograma que descreve o processo de seleção dos estudos é exibido na **Figura 1**. A estratégia de busca recuperou 358 citações de bases de dados eletrônicas, das quais 13 atenderam aos critérios de inclusão. A consulta da lista de referências adicionou nove artigos, totalizando 22. Destes, 11 eram séries de casos, oito eram relatos de caso e três eram estudos transversais; 21 foram escritos em inglês e um em espanhol.

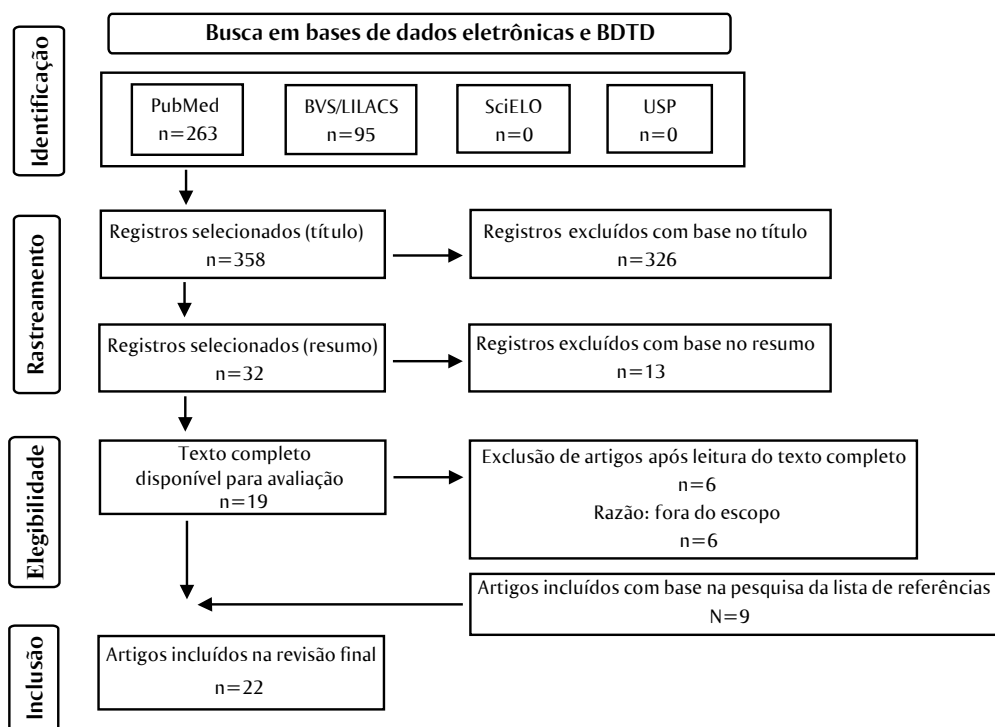


Figura 1 Fluxograma PRISMA para o processo de seleção dos artigos

BDTD: Biblioteca Digital de Teses e Dissertações; BVS/LILACS: Biblioteca Virtual em Saúde/Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; SciELO: *Scientific Library Online*; USP: Universidade de São Paulo.

Esta revisão sistemática abrangeu 1.335 participantes de 11 países, a maioria dos estudos foi realizado na América do Norte (seis no Canadá e seis nos Estados Unidos). Em 15 estudos, a exposição ocorreu principalmente no meio ocupacional (977 pessoas), dois relataram acidente ambiental (85 participantes), dois descreveram acidentes domésticos (56 participantes) e em três estudos a exposição aconteceu nos meios ocupacional e ambiental (226 participantes).

Dos 1.335 participantes, 177 (13,2%) tiveram diagnóstico de SDRA após exposição ao gás cloro. Destes, 115 (65%) se expuseram no trabalho e 62 (34,8%) fora dele (exposição ambiental). Ainda, 170 casos (96%) tiveram sua evolução relatada: 48 (28,2%) apresentaram resolução rápida; 14 (8,2%), resolução tardia; 97 (57,1%) desenvolveram quadro crônico; um (0,6%) foi a óbito; e em 10 ocorrências (5,9%) não foi possível determinar sua causa por falta de informações de acompanhamento. A maioria dos casos crônicos ocorreu no local de trabalho (90%).

As características dos participantes quanto ao sexo eram as seguintes: 88 indivíduos (51,8%) do sexo masculino; 72 (42,4%) do sexo feminino; e 10 pessoas (5,9%) não preencheram essa informação. Os casos de SDRA foram mais frequentes entre trabalhadores do sexo masculino (86; 50,6%) do que do feminino (15; 8,8%). Já na exposição ambiental, o resultado observado foi diferente, predominando aqueles do sexo feminino, com 55 casos (32,4%) contra apenas duas ocorrências (1,2%) no masculino. Além disso, 81 trabalhadores do sexo masculino (47,6%) e 16 do feminino (9,4%) evoluíram para sintomas crônicos persistentes, enquanto sete do sexo masculino (4,1%) e 49 do feminino (28,8%) tiveram resolução completa. A média de idade foi de 42,4 anos. Os pacientes com resolução rápida tinham média de idade de 33 anos; os com resolução tardia, 41,3 anos; enquanto aqueles que evoluíram para cronicidade tinham média de 42,9 anos. Não houve relato sobre a idade do paciente que faleceu. Observou-se uma lacuna importante sobre registro de etnia, com apenas 26 casos (15,3%): 17 caucasianos, seis latinos, dois afrodescendentes e um oriental.

A duração da exposição foi descrita em 77 casos, variando de alguns minutos^{8,12,23-30,40,41} a 24 horas²⁸, enquanto a medição do gás cloro no ar ocorreu em oito casos (5,5%): “doses abaixo de 0,30 ppm”⁸, “leituras de 0,36 ppm e 0,37 ppm”⁸ e “dose intensa”²⁷.

A história de tabagismo foi registrada em 161 casos de SDRA (94,7%). Entre eles, 83 (48,8%) eram não fumantes, 61 (35,9%) eram fumantes atuais, 17 (10%) eram ex-fumantes e nove (5,3%) não preencheram essa informação. A carga tabágica foi obtida em

21 casos^{8,12,25,28-31}, variando de menos de 0,5 maços/ano a mais de 28 maços/ano, não sendo possível correlacionar com a evolução do caso. Dez (5,9%) apresentavam atopia, 75 (44,1%) não tinham essa condição e para 85 casos (50%) não foi possível recuperar essa informação. Para o relato de asma, cinco (2,9%) tiveram esse diagnóstico na infância, 115 (67,6%) negaram e em 50 casos (29,4%) não houve relato.

O início dos sintomas em 24 horas foi relatado em 113 casos (66,4%). Os outros 57 (33,5%) não foram mencionados pelos autores, embora tenham sido notificados como casos de SDRA. As queixas mais comuns incluíram tosse (74,9%), dispneia (62,8%), chiado no peito (57,1%) e aperto no peito (50,3%). Esses sintomas persistiram de três meses³² a 12 anos após o evento desencadeante³³.

Foram avaliados no pronto-socorro (PS) 106 pacientes (62,4%) Posteriormente, não houve padrão de acompanhamento médico, variando de 24 horas a 22 anos (**Figura 2**). Sua frequência foi: uma vez (32 participantes)^{12,27-30,34,35}, duas vezes (122 participantes)^{8,23,24,32,33,36,41,42}, três vezes (cinco participantes)^{25,37,38}, quatro vezes (nove participantes)^{39,40}, cinco vezes (um participante)²⁶ e sete vezes (um participante)³¹.

Foram realizados exames complementares, incluindo radiografia de tórax (77; 45,3%), medida de pico de fluxo (76; 44,7%), espirometria (107; 62,9%), teste de broncoprovocação (55; 32,4%) e medida de pressão arterial de oxigênio (PaO₂) (59; 34,7%) em amostra de sangue.

As radiografias de tórax foram normais em 68 casos (88,3%), enquanto quatro (5,2%) apresentaram achados anormais (infiltrados alveolares bilaterais em três e um sugestivo de bronquiectasia) e em cinco (6,5%) não foram descritos os resultados.

Quanto à espirometria, dois estudos não a realizaram (56 participantes)^{28,32}, outros dois não informaram se a fizeram ou seu resultado (sete participantes)^{27,40} e uma pesquisa a realizou em parte da amostra (sete participantes)³⁴. Dos 107 que fizeram esse exame, o resultado revelou que 85 (79,4%) eram obstrutivas, 13 (12,1%) eram normais, três (2,8%) eram restritivas e em seis casos (5,6%) não havia informação. Entre os casos crônicos, a maioria (87; 89,7%) apresentava padrão obstrutivo à espirometria, enquanto apenas 1,6% dos casos com resolução apresentou esse padrão. Em 15 casos foi possível determinar a gravidade da obstrução: seis eram leves^{12,24,26,30,35,36}, sete eram moderadas^{29,31,35,37}, um era moderadamente grave²⁹ e um era grave²³. O valor médio da relação VEF1/CVF foi de 75,1%.

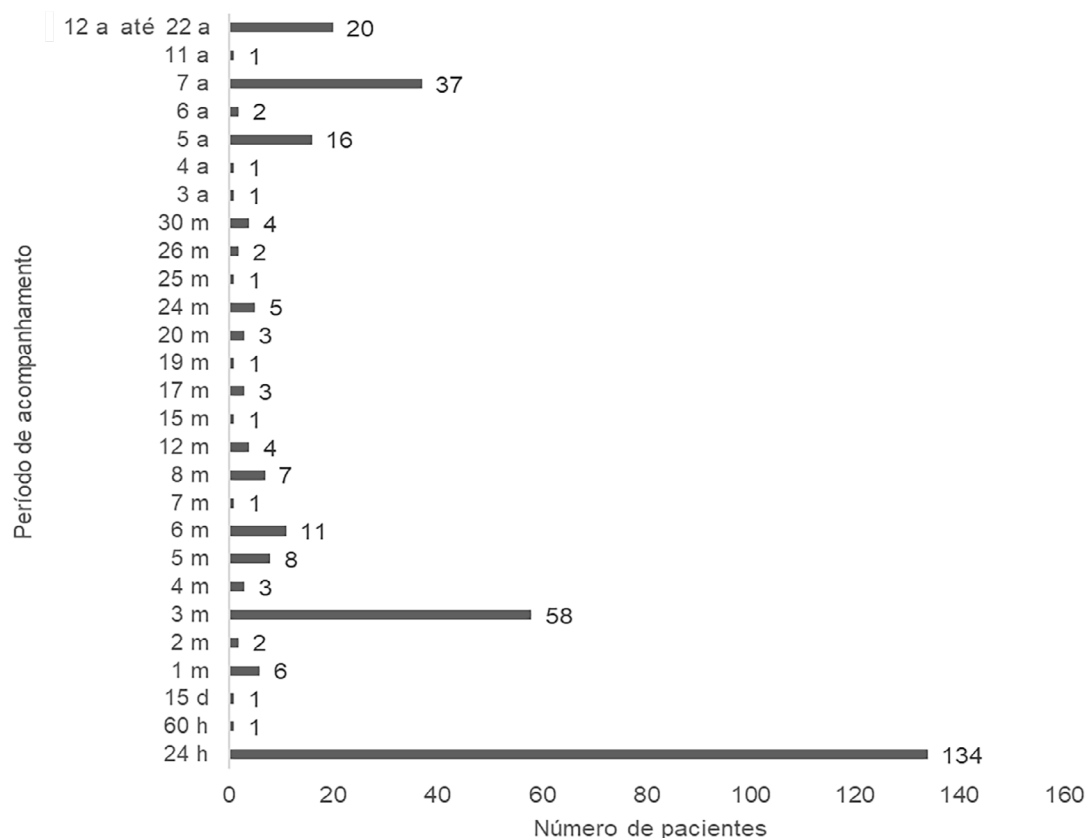


Figura 2 Período de acompanhamento desde o acidente. h: hora; d: dia; m: mês, a: ano

A frequência de realização espirometria entre os 107 indivíduos foi de apenas uma vez para 38 participantes e seriada para 69 participantes. Para estes últimos, a evolução da função pulmonar foi: manutenção da normalidade (1)⁴¹, manutenção da obstrução (60)^{24,33,37,38,42}, melhora com normalização (4)^{26,39}, piora para disfunção ventilatória combinada (obstrução e restrição) (1)³¹ e piora para padrão restritivo leve (3)²⁵.

Os testes de broncoprovocação foram realizados em 55 participantes (32,4%), dos quais 45 (81,8%) tiveram resultados positivos; sete (12,7%), negativos; e três (5,5%), limítrofes. Sessenta e cinco (38,2%) participantes não o fizeram e em 50 casos (29,4%) não havia informações.

Apenas dois estudos envolvendo 56 participantes mediram a PaO₂ logo após a exposição^{32,41}. Gorguner et al.³² relataram esse parâmetro como média (65±13 mmHg) e Kim et al.⁴¹ o fizeram como o resultado individual (91,4 mmHg). Outros dois estudos que tinham três participantes mediram a PaO₂ durante o acompanhamento (quatro meses e cinco anos) e todos os resultados estavam abaixo do valor normal de referência^{23,25}.

A terapia instituída na sala de emergência para 106 pacientes incluiu broncodilatadores inalatórios, antitussígenos, corticosteroides inalatórios e intravenosos, metilxantina intravenosa e oxigenoterapia suplementar. Não houve informações sobre a conduta terapêutica nos 64 restantes (37,6%). Dos 106 pacientes que receberam tratamento imediato, 53 (50%) tiveram resolução completa e 46 (43,4%) evoluíram para cronicidade. Com relação a este último, 37 dos 46 pacientes receberam apenas antitussígenos e oxigênio. No acompanhamento dos casos, houve 103 (60,6%) relatos de tratamento incluindo broncodilatador inalatório e corticosteroides. Destes, 53 (31,2%) evoluíram com resolução completa e 50 (29,4%) tornaram-se crônicos.

Onze estudos tiveram avaliação de risco geral de viés alto (50%). Três foram considerados de risco moderado (9,1%) e oito de baixo risco (40,9%). As principais falhas observadas foram relativas à descrição demográfica do paciente (todos), à identificação de fatores de confusão e seu manejo (todos os estudos transversais), à descrição de informações clínicas (cinco de 11 séries de casos), à descrição do local/clínica e de informações demográficas (nove de 11 séries de casos) e ao detalhamento da análise estatística (20 de 22) (**Tabela 2**).

Tabela 2 Resultados da avaliação da qualidade metodológica

RELATO DE CASO											
Autor (es)	Descrição do paciente do estudo	Descrição da história do paciente	Descrição da condição clínica do paciente	Descrição do teste de diagnóstico	Descrição do tratamento do paciente	Descrição pós-tratamento	Identificação de eventos adversos	Resumo das lições aprendidas	Classificação geral (risco)		
Donnelly e FitzGerald ³⁷	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Baixo		
Moore e Sherman ²³	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Alto		
Deschamps et al. ²⁴	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Moderado		
Schönhofer et al. ²⁵	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Baixo		
Lemière et al. ²⁶	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Baixo		
Williams ²⁷	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Alto		
Solà et al. ³⁵	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Alto		
Hannu et al. ³¹	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Baixo		
ESTUDO TRANSVERSAL											
Autor (es)	Critérios de inclusão claros	Descrição dos indivíduos do estudo e do ambiente	Medição da exposição	Critérios de medição da condição	Identificação dos fatores de confusão	Estratégias para fatores de confusão	Medição do desfecho	Análise estatística apropriada	Classificação geral (risco)		
Salisbury et al. ⁴²	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Moderado		
Gautrin et al. ³⁰	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Alto		
CDC ⁴⁰	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Alto		
SÉRIE DE CASO											
Autor (es)	Critérios claros de inclusão	Medição da condição	Métodos para identificação da condição	Inclusão consecutiva	Total inclusão dos participantes	Descrição dos pacientes do estudo	Descrição das informações clínicas	Relato dos resultados do seguimento	Descrição da informação do site	Análise estatística apropriada	Classificação geral (risco)
Brooks et al. ¹²	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Baixo
Boulet ³⁶	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não	Não	Moderado
Meggs et al. ³⁴	Sim	Não	Sim	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Alto
Chatkin et al. ²⁸	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Não	Alto
Hickmann et al. ⁸	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Baixo
Gorguner et al. ³²	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Alto
Malo et al. ³³	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Não	Baixo
Mohan et al. ³⁹	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não	Alto
Patel et al. ²⁹	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não	Alto
Chierakul et al. ³⁸	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Alto
Kim et al. ⁴¹	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Baixo

Adaptada de Joanna Briggs Institute Critical Appraisal tool.

As características dos estudos estão resumidas na **Tabela 3**.

Tabela 3 Características dos estudos selecionados

Autor, ano, país	Características do estudo (desenho; número; local de exposição)	Casos de SDRA devido ao gás cloro				Exames complementares		Padrão evolutivo
		Número com evolução documentada	Idade (anos)	Sexo	Etnia	Espirometria (resultado)	Teste de provocação brônquica metacolina (resultado)	
Brooks et al., 1985, Estados Unidos ¹²	SC; n=10; Ambiental/Ocupacional	1 (Ocup)	34	1 F	1 NI	1 (obstrução)	1 (positivo)	1 Crônico
Boulet, 1988, Canadá ³⁶	SC; n=5; Ambiental/Ocupacional	1 (Ocup)	69	1 M	1 NI	1 (obstrução)	1 (positivo)	1 Crônico
Donnelly e FitzGerald, 1990, Irlanda ³⁷	RC; n=1; Ocupacional	1	30	1 M	1 NI	1 (obstrução)	1 (não feito)	1 Crônico
Moore e Sherman, 1991, Estados Unidos ²³	RC; n=1; Ocupacional	1	25	1 M	1 NI	1 (obstrução)	1 (não feito)	1 Crônico
Salisbury et al., 1991, Canadá ⁴²	Transv; n=174; Ocupacional	37	37 NI	37 M	37 NI	37 (obstrução)	37 (NI)	37 Crônico
Deschamps et al., 1994, França ²⁴	RC; n=1; Ambiental	1	39	1 F	1 NI	1 (obstrução)	1 (positivo)	1 Crônico
Gautrin et al., 1994, Canadá ³⁰	Transv; n= 45; Ocupacional	5	35;36;52; 56;56	5 M	5 NI	5 (obstrução)	5 (positivo)	5 Crônico
Meggs et al., 1996, Estados Unidos ³⁴	SC; n=13; Ocupacional	13	30-61 (média 48)	1 M; 12 F	13 cauc	7 (obstrução); 6 (NI)	7 (positivo); 6 (NI)	13 Crônico
Schönhofer et al., 1996, Alemanha ²⁵	RC; n=3; Ocupacional	3	31;42;54	3 M	3 NI	3 (obstrução [2]; normal [1])	3 (positivo)	3 Crônico
Lemière et al., 1997, Canadá ²⁶	RC; n=1; Ocupacional	1	36	1 M	1 NI	1 (obstrução)	1 (positivo)	1 Resolução tardia
Williams, 1997, Estados Unidos ²⁷	RC; n= 3; Ocupacional	2	41;53	2 M	2 NI	1 (normal); 1 (NI)	2 (NI)	2 Crônico
Chatkin et al., 1999, Canadá ²⁸	SC; n= 89; Ocupacional	1	40	1 M	1 NI	1 (não feito)	1 (positivo)	1 Crônico
Hickmann et al., 2001, Estados Unidos ⁸	SC; n=20; Ocupacional	6	35;39;42; 47;52	5 M; 1 F	4 cauc; 2 afrodesc	6 (normal)	6 (negativo)	6 Resolução tardia
Gorguner et al., 2004, Turquia ³²	CS; n=55; Ambiental	55	33 ± 11,3	55 F	55 NI	55 (não feito)	55 (não feito)	48 Resolução rápida; 1 morte; 6 ND
Solà et al., 2005, Espanha ³⁵	RC; n=18; Ocupacional	5	35;36;40; 42;56	3 M; 2 F	5 NI	5 (obstrução)	5 (não feito)	5 Crônico
Malo et al., 2009, Canadá ³³	SC; n=35; Ocupacional	20	20 NI	20 M	20 NI	20 (obstrução)	20 (positivo)	20 Crônico
Mohan et al., 2010, Índia ³⁹	SC; n=64; Ambiental	3	3 NI	3 NI	3 NI	3 (alterado)	3 (não feito)	3 Resolução tardia
Hannu et al., 2012, Finlândia ³¹	RC; n=1; Ocupacional	1	43	1 M	1 NI	1 (obstrução)	1 (positivo)	1 Crônico
Patel et al., 2012, Índia ²⁹	SC; n=19; Ocupacional	5	27;33;47; 50;52	5 M	5 NI	5 (obstrução)	5 (NI)	5 Crônico

(Continua)

Tabela 3 Continuação...

Autor, ano, país	Características do estudo (desenho; número; local de exposição)	Casos de SDRA devido ao gás cloro		Exames complementares				Padrão evolutivo
		Número com evolução documentada	Idade (anos)	Sexo	Etnia	Espirometria (resultado)	Teste de provocação brônquica metacolina (resultado)	
CDC, 2012, Estados Unidos ⁴⁰	Transv; n=545; Ocupacional	6	6 NI	6 NI	6 latino	6 (NI)	6 (3 positivo; 3 borderline)	3 Resolução tardia; 3 ND
Chierakul et al., 2013, Tailândia ³⁸	SC; n=21; Ambiental	1	1 NI	1 NI	1 NI	1 (obstrução)	1 (positivo)	1 ND
Kim et al., 2014, Coreia do Sul ⁴¹	SC; n=211; Ambiental/ Ocupacional	1 (Ambie)	38	1 M	1 oriental	1 (normal)	1 (negativo)	1 Resolução tardia

SDRA: Síndrome da Disfunção Reativa das Vias Aéreas; RC: relato de caso; SC: série de caso; transv: transversal; ocup: ocupacional; ambie: ambiental; M: masculino; F: feminino; cauc: caucasiano; afrodesc: afrodescendente; NI: não informado; ND: não determinado.

Discussão

Nesta revisão sistemática foram incluídos 22 estudos observacionais com informações sobre padrões evolutivos da SDRA. O achado mais frequente foi a persistência prolongada de sintomatologia clínica, valores anormais de função pulmonar e/ou hiper-responsividade brônquica (57,1%). Esses casos crônicos apresentavam perfil que incluía ambiente ocupacional, sexo masculino, idade mais avançada e hábito de fumar (atual ou passado). Além disso, a maioria deles apresentou padrão obstrutivo sustentado na espirometria (89,7%), provavelmente refletindo as características patológicas relatadas nos casos de SDRA, que abarcam destruição epitelial das vias aéreas, infiltrado inflamatório linfocitário, espessamento da membrana basal e fibrose subepitelial da parede das vias aéreas^{24,26,43}. Entretanto, esse achado também pode estar relacionado ao hábito de fumar, seja pelo seu efeito aditivo, que reduz os parâmetros de função das vias aéreas, seja como fator de confusão no diagnóstico de doença pulmonar relacionada ao tabagismo^{13,33,44,45}.

Durante muito tempo, acreditou-se que a inalação de cloro não estava associada a efeitos a longo prazo^{25,27}. No entanto, desde a publicação dos critérios originais de SDRA¹², um conjunto crescente de evidências tem apontado que esses casos podem seguir evoluções distintas: resolução completa em momentos diferentes ou cronicidade^{17,35,44,46-48}. A razão dessas diferenças ainda é desconhecida^{16,46,47}. Em geral, os pacientes com SDRA continuam sintomáticos e persistem com hiper-responsividade brônquica por anos após o acidente^{12,49}. Além disso, foi sugerido que se os sintomas não desaparecerem em até seis meses, provavelmente persistirão por vários anos¹³.

Os fatores ambientais e do hospedeiro envolvidos no início e na evolução (resolução ou persistência)

da SDRA precisam de mais esclarecimentos¹⁶. Existem evidências de que a idade, a concentração e a duração da exposição podem impactar substancialmente o desenvolvimento e a persistência dessa síndrome^{15,16,33}. Além disso, a PaO₂ mensurada tem sido relacionada à probabilidade de desenvolver sintomas crônicos⁴⁶. Já a atopia parece não estar associada^{15,16}, enquanto o papel do hábito de fumar como fator predisponente^{13,15,16,33,44,50} tem sido discutido. Em nossa análise, o local de exposição, a idade, o sexo, o histórico de tabagismo e a PaO₂ foram as principais variáveis relacionadas à evolução dos casos de SDRA.

O trabalho foi o principal local de exposição observado nesta revisão, refletindo o uso frequente do cloro em uma variedade de atividades industriais. Além disso, a maior parte dos casos que evoluíram cronicamente (90%) teve sua exposição nesse ambiente. Uma possível justificativa para essa evolução poderia estar relacionada à exposição diária dos trabalhadores ao agente irritante em baixas doses, as quais são consideradas seguras pela legislação trabalhista. Entretanto, esse tipo de exposição pode levar, ao longo do tempo, a alterações respiratórias inflamatórias subclínicas, tornando esses indivíduos mais vulneráveis a desenvolver efeitos a longo prazo, após exposição a altas concentrações^{7,13,15,17}. Vale ressaltar que embora a maioria dos casos tenha sido notificada em ambiente ocupacional, o único óbito ocorreu em domicílio devido ao uso de produtos de limpeza à base de cloro³². A faixa de limiar de odor do cloro é bastante ampla e deve-se ter cautela ao utilizar apenas o odor para reconhecer o risco para a saúde devido à exposição². Ainda, a não obrigatoriedade do uso de equipamentos de proteção individual (EPI) no domicílio, a falta de informações sobre os produtos e a mistura não recomendada

deles, além da ausência de treinamento em situação de acidente, poderiam ser possíveis explicações⁵.

Com relação à faixa etária, observou-se que a média de idade dos pacientes que evoluíram cronicamente foi maior (42,9 anos) do que a daqueles que evoluíram com resolução rápida (33 anos) ou resolução tardia (41,7 anos). Malo et al.³³ sugeriram que ser mais velho (ou seja, o fato de esses indivíduos serem mais velhos quando pararam de ser expostos) exerce um efeito negativo na recuperação.

Tanto os ex-fumantes como os que continuaram fumando evoluíram com maior frequência para a cronicidade (38,1%) do que para a recuperação (3,1%). Três estudos relataram o efeito aditivo do tabagismo na diminuição dos parâmetros de função respiratória durante o acompanhamento da SDRA, uma vez que as substâncias do tabaco levam ao processo inflamatório e reduzem a depuração das secreções respiratórias^{33,44,45}. Contudo, deve-se enfatizar que o tabagismo também pode ser um fator de confusão no diagnóstico devido à doença pulmonar relacionada ao tabagismo¹³.

Encontrou-se predomínio do sexo masculino entre os casos crônicos (83,5%). Como a maioria das exposições masculinas ocorreu nos locais de trabalho, essa conclusão pode refletir seu envolvimento considerável em atividades industriais que utilizam cloro¹³. Além disso, as associações entre sexo, ocupação, exposição e asma relacionada ao trabalho são complexas. Os sistemas de vigilância nos Estados Unidos, Reino Unido, Canadá e França observaram que os homens eram mais suscetíveis a ter asma de início recente, enquanto as mulheres eram mais propensas a ter asma agravada pelo trabalho⁵¹.

A concentração e a duração da exposição inalatória às substâncias irritantes são dois parâmetros provavelmente relacionados ao desenvolvimento e à persistência de anormalidades funcionais respiratórias^{16,47}. Bhérier et al.⁵² relataram a relação entre a gravidade dos casos que tiveram exposição a altas concentrações de cloro e o risco significativo de persistência de hiper-responsividade brônquica inespecífica, uma característica dos casos de SDRA. Geralmente, observa-se uma imprecisão no relato desses dois parâmetros. A característica acidental e incidental de quase todos os casos impossibilita a medição precisa da concentração das substâncias irritantes^{10,16,18,48,53}. Nesta revisão, embora tenha havido relato do tempo de exposição em 45% dos casos, apenas um estudo descreveu uma melhor resposta à terapia instituída naqueles indivíduos que foram expostos agudamente por menos tempo (duração inferior a três horas)³².

A medição da PaO₂ é utilizada para avaliar doenças respiratórias. Níveis menores desse parâmetro

têm sido associados a sintomas crônicos após exposição a substâncias tóxicas inaladas, fato que provavelmente reflete danos mais extensos às vias aéreas e às estruturas alvéolo-capilares^{25,43}. Em nossa revisão, apenas dois estudos mediram a PaO₂ inicialmente e os resultados foram normais em ambos, apresentando maiores níveis de PaO₂ e melhor evolução (resolução completa)^{32,41}.

Em geral, os resultados tendem a ser melhores quando o diagnóstico é estabelecido precocemente, a exposição é interrompida e o tratamento específico é iniciado⁸. O tratamento de curto prazo da SDRA habitualmente inclui corticosteroides sistêmicos, oxigênio suplementar conforme necessidade, corticosteroides inalados e broncodilatadores em aerossol, embora estes últimos pareçam ser menos eficazes em pacientes com SDRA^{16,30,54}. Modelos animais sugeriram que o tratamento precoce com corticosteroides parenterais (dexametasona) pode melhorar o prognóstico, enquanto nenhum estudo em humanos mostrou eficácia de corticosteroides orais no tratamento desses casos⁴⁹. Entretanto, a duração, a dose e seus efeitos na modificação do desfecho em longo prazo ainda são incertos^{16,49,54}. Em nossa revisão, a maioria dos casos que evoluiu com resolução completa recebeu tratamento com corticosteroide em curto e longo prazo, enquanto apenas 5% dos casos crônicos o receberam.

Até onde sabemos, esta é a primeira revisão a abordar informações sobre padrões evolutivos de SDRA devido à exposição ao gás cloro de forma sistemática. Descrevemos cinco variáveis (local de exposição, idade, sexo, histórico de tabagismo e PaO₂) relacionadas à evolução dos casos dessa síndrome. Alguns deles já haviam sido descritos e nossa revisão corroborou sua importância como possíveis fatores de risco. No entanto, devemos reconhecer algumas limitações deste estudo. Primeiro, uma porcentagem considerável (56,5%) dos estudos selecionados foi classificada como tendo risco de viés moderado a alto, com base na falta de informações adequadas sobre características dos participantes, dados clínicos e de exposição e descrição dos testes diagnósticos, principalmente de broncoprovocação e espirometria. Portanto, devemos ser cautelosos ao generalizar esses resultados. Em segundo lugar, houve poucos estudos de acompanhamento dos casos a longo prazo, além da não padronização do relato das informações desses seguimentos. Tais fatos tornaram desafiadora a análise com precisão dos fatores envolvidos no prognóstico da SDRA.

Conclusão

A SDR apresenta diferentes padrões evolutivos, desde a resolução completa até a cronicidade. Observou-se que a persistência em longo prazo da sintomatologia clínica e/ou das alterações espirométricas foi o achado mais frequente nos casos de SDR após exposição única a altas concentrações de cloro. Ademais, as variáveis ambiente ocupacional, sexo masculino, idade avançada e hábito de fumar (atual ou passado) foram relacionadas com o padrão

evolutivo crônico. Contudo, é preciso ter cautela na generalização desses resultados devido à percentagem considerável de viés moderado a alto observado na análise da qualidade metodológica. Como as razões para os diferentes padrões evolutivos da SDR ainda não são totalmente compreendidas, futuros estudos de acompanhamento a longo prazo são recomendados, com especial atenção à avaliação das características da exposição, à identificação dos fatores de risco e uma abordagem mais estruturada para a coleta de informações. Dessa forma, será possível compreender melhor as lacunas existentes sobre o tema.

Referências

1. U.S Department of Health and Human Services. Toxicological profile for chlorine. Atlanta: Agency for Toxic Substances and Disease Registry; 2010.
2. Govier P, Coulson JM. Civilian exposure to chlorine gas: a systematic review. *Toxicol Lett*. 2018;293:249-52.
3. Malek F, Shomali A, Mirmohammadkhani M, Mansori K, Pahlevan D. Effects of chlorine gas exposure and associated factors on spirometric parameters in detergent industry workers: a four-year cross-sectional study. *Tanaffos*. 2021;20(1):43-50.
4. Hämäläinen P, Takala J, Kiat TB. Global estimates of occupational accidents and work-related illnesses 2017. Singapore: Workplace Safety and Health Institute; 2017.
5. Roseman KD, Reilly MJ, Schill DP, Valiante D, Flattery J, Harrison R et al. Cleaning products and work-related asthma. *J Occup Environ Med*. 2003;45(5):556-63.
6. U.S. Department of Labor. OSHA Occupational Chemical Database/Chlorine. Washington, DC: Occupational Safety and Health Administration; 2020.
7. Courteau JP, Cushman R, Bouchard F, Quévillon M, Chartrand A, Bhérer L. Survey of construction workers repeatedly exposed to chlorine over a three to six month period in a pulpmill: I. Exposure and symptomatology. *Occup Environ Med*. 1994;51(4):219-24.
8. Hickmann MA, Nelson ED, Siegel EG, Bernstein JA. Are high-dose toxic exposures always associated with reactive airways dysfunction syndrome (RADS)? *Arch Environ Health*. 2001;56(5):439-42.
9. Hoyle GW, Svendsen ER. Persistent effects of chlorine inhalation on respiratory health. *Ann NY Acad Sci*. 2016;1378(1):33-40.
10. Shakeri MS, Dick FD, Ayres JG. Which agents cause reactive airways dysfunction syndrome (RADS)? A systematic review. *Occup Med (Lond)*. 2008;58(3):205-11.
11. Brooks SM, Lockey J. Reactive airways dysfunction syndrome (RADS): a newly defined occupational disease (Abst). *Am Rev Respir Dis*. 1981;123(suppl 1):A133.
12. Brooks SM, Weiss MA, Bernstein IL. Reactive airways dysfunction syndrome (RADS): persistent asthma syndrome after high-level irritant exposures. *Chest*. 1985;88(3):376-84.
13. Tarlo SM, Broder I. Irritant-induced occupational asthma. *Chest*. 1989;96(2):297-300.
14. Tarlo SM, Balmes J, Balkissoon R, Beach J, Beckett W, Bernstein D, et al. Diagnosis and management of work-related asthma: American College of Chest Physicians Consensus Statement. *Chest*. 2008;134(suppl 3):1S-41S.
15. Kippen HM, Blume R, Hutt D. Asthma experience in an occupational and environmental medicine clinic: low-dose reactive airways dysfunction syndrome. *J Occup Med*. 1994;36(10):1133-7.
16. Vandenplas O, Wiszniewska M, Raulf M, Blay F, Van Wijk RG, Moscato G, et al. EAACI position paper: irritant-induced asthma. *Allergy*. 2014;69(9):1141-53.
17. Alberts MW, Pico GA. Reactive airways dysfunction syndrome. *Chest*. 1996;109:1618-26.
18. Walters GI, Huntley CC. Updated review of reported cases of reactive airways dysfunction syndrome. *Occup Med (Lond)*. 2020;70(7):490-5.
19. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev*. 2015;4(1):1.
20. Moola S, Munn Z, Tufanaru C, Aromataris E, Sears K, Sfetcu R, et al. Systematic reviews of etiology and risk [Internet]. In: Aromataris E, Munn Z, editors. *JBIM manual for evidence synthesis*. Adelaide: Joanna Briggs Institute; 2020 [citado em 25 out 2023]. p. 83-92. Disponível em: <https://jbi-global-wiki.refined.site/space/MANUAL/4687372/Chapter+7%3A+A+Systematic+reviews+of+etiology+and+risk>.
21. Sayre JW, Toklu HZ, Ye F, Mazza J, Yale S. Case reports, case series – from clinical practice to evidence-based medicine in graduate medical education. *Cureus*. 2017;9(8):e1546.

22. Rufino R, Costa CH, Lopes AJ. Diagnóstico e classificação do distúrbio ventilatório obstrutivo. *Pulmão RJ*. 2018;27(1):81-8.
23. Moore BB, Sherman M. Chronic reactive airway disease following acute chlorine gas exposure in an asymptomatic atopic patient. *Chest*. 1991;100(3):855-6.
24. Deschamps D, Soler P, Rosenberg N, Baud F, Gervais P. Persistent asthma after inhalation of a mixture of sodium hypochlorite and hydrochloric acid. *Chest*. 1994;105(6):1895-6.
25. Schönhofer B, Voshaar T, Köhler D. Long-term lung sequelae following accidental chlorine gas exposure. *Respiration*. 1996;63(3):155-9.
26. Lemièrre C, Malo J-L, Boutet M. Reactive airways dysfunction syndrome due to chlorine: sequential bronchial biopsies and functional assessment. *Eur Respir J*. 1997;10(1):241-4.
27. Williams JG. Inhalation of chlorine gas. *Postgrad Med J*. 1997;73(865):697-700.
28. Chatkin JM, Tarlo SM, Liss G, Banks D, Broder I. The outcome of asthma related to workplace irritant exposures. *Chest*. 1999;116(6):1780-5.
29. Patel RK, Patel PD, Patel NJ. Reactive airways dysfunction syndrome (RADS) after high level irritant exposures. *Int Res J Pharm*. 2012;3(8):254-6.
30. Gautrin D, Boulet LP, Boutet M, Dugas M, Bhérer L, L'Archevêque J, et al. Is reactive airways dysfunction syndrome a variant of occupational asthma? *J Allergy Clin Immunol*. 1994;93(1 Pt1):12-22.
31. Hannu TJ, Riihimäki VE, Piirilä PL. Reactive airways dysfunction syndrome from acute inhalation of dishwasher detergent powder. *Can Resp J*. 2012;19(3):e25-7.
32. Gorguner M, Aslan S, Inandi T, Cakir Z. Reactive airways dysfunction syndrome in housewives due to a bleach-hydrochloric acid mixture. *Inhal Toxicol*. 2004;16(2):87-91.
33. Malo JL, L'Archevêque J, Castellanos L, Lavoie K, Ghezzo H, Maghni K. Long-term outcomes of acute irritant-induced asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(10):923-8.
34. Meggs WJ, Elsheik T, Metzger WJ, Albernaz M, Bloch RM. Nasal pathology and ultrastructure in patients with chronic airway inflammation (RADS and RUDS) following an irritant exposure. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1996;34(4):383-96.
35. Solà RC, Galla XM, Huertasa BA, Martínez ME, Martínez RO. Síndrome de disfunción reactiva de las vías respiratorias: estudio de 18 casos: *Med Clin*. 2005;124(11):419-22.
36. Boulet LP. Increases in airway responsiveness following acute exposure to respiratory irritants. *Chest*. 1988;94(3):476-81.
37. Donnelly SC, FitzGerald MX. Reactive airways dysfunction syndrome (RADS) due to chlorine gas exposure. *I J Med Sci*. 1990;159(9-12):275-7.
38. Chierakul N, Rittayamai N, Passaranon P, Chamchod C, Suntiawuth B. Respiratory health effect of persons accidentally exposed to high concentration of chlorine gas. *J Med Assoc Thai*. 2013;96(Suppl 2):S17-21.
39. Mohan A, Kumar SN, Rao MH, Bollineni S, Manohar IC. Acute accidental exposure to chlorine gas: clinical presentation, pulmonary functions and outcomes. *Indian J Chest Dis Allied Sci*. 2010;52(3):149-52.
40. Center for Disease Control and Prevention. Chlorine gas release associated with employee language barrier – Arkansas, 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012;61(48):981-5.
41. Kim JA, Yoon SY, Cho SY, Yu JH, Kim HS, Lim GI, Kim JS. Acute health effects of accidental chlorine gas exposure. *Ann Occup Environ Med*. 2014;26:29.
42. Salisbury DA, Enarson DA, Chan-Yeung M, Kennedy SM. First-aid reports of acute chlorine gassing among pulp mill workers as predictors of lung health consequences. *Am J Ind Med*. 1991;20(1):71-81.
43. Patel PD, Patel RK, Patel NJ. Review on reactive airways dysfunction syndrome (RADS). *Asian J Pharmaceut Clin Res*. 2012;5(S3):10-5.
44. Gautrin D, Leroyer C, Infante-Rivard C, Ghezzo H, Dufour JG, Girard D, Malo JL. Longitudinal assessment of airway caliber and responsiveness in workers exposed to chlorine. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(4):1232-7.
45. Henneberger PK, Ferris Jr BG, Sheehe PR. Accidental gassing incidents and the pulmonary function of pulp mill workers. *Am Rev Respir Dis*. 1993;148(1):63-7.
46. Bardana EJ. Reactive airways dysfunction syndrome (RADS): guidelines for diagnosis and treatment and insight into likely prognosis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1999;83(6 Pt2):583-6.
47. Brooks SM. Then and now reactive airways dysfunction syndrome. *J Occup Environ Med*. 2016;58(6):636-7.
48. Costa R, Orriols R. Síndrome de disfunción reactiva de las vías aéreas. *An Sist Sanit Navar*. 2005;28(Supl.1):65-71.
49. Brooks SM. Irritant-induced asthma and reactive airways dysfunction syndrome (RADS). *J Allergy Ther*. 2014;5:174.
50. Das R, Blanc PD. Chlorine gas exposure and the lung: a review. *Toxicol Ind Health*. 1993;9(3):439-55.
51. White GE, Seaman C, Filios MS, Mazurek JM, Flattery J, Harrison RJ, et al. Gender differences in work-related asthma: surveillance data from California, Massachusetts, Michigan, and New Jersey, 1993-2008. *J Asthma*. 2014;51(7):691-702.
52. Bhérer L, Cushman R, Courteau JP, Quévillon M, Côté G, Bourbeau J, et al. Survey of construction workers repeatedly exposed to chlorine over a three to six month period in a pulp mill. II.

- Follow up of affected workers by questionnaire, spirometry, and assessment of bronchial responsiveness 18 to 24 months after exposure ended. *Occup Environ Med.* 1994;51(4):225-8.
53. Brooks SM. Is there an explanation for how an irritant causes a nonallergic asthmatic disorder such as reactive airways dysfunction syndrome (RADS)? *J Occup Environ Med.* 2020;62(3):e139-41.
54. Tarlo S. Workplace irritant exposures: do they produce true occupational asthma? *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003;90(5 Suppl 2):19-23.

Contribuições de autoria

Vianna AS, Bhering ACPM e Cavalcante FAZ contribuíram para concepção e delineamento do estudo. Vianna AS, Bhering ACPM, Cavalcante FAZ, Santos ASE e Vianna RC contribuíram para o levantamento, a análise e a interpretação dos dados, bem como para a elaboração e revisão crítica do manuscrito e aprovação da versão final. As autoras assumem responsabilidade integral pelo trabalho realizado e conteúdo publicado.

Disponibilidade de dados

Todo o conjunto de dados que dá suporte aos resultados deste estudo foi disponibilizado no Repositório de Dados (SciELO Data) sob DOI: <https://doi.org/10.48331/scielodata.MBZK7S>.

Recebido: 31/12/2021

Revisado: 18/05/2022

Aprovado: 19/05/2022

Editor-chefe:

Eduardo Algranti