

## Atualização em Alergia ao látex

### Update on Latex allergy

Adriano Bueno de Sá<sup>1</sup>, Márcia C Mallozi<sup>2</sup>, Dirceu Solé<sup>3</sup>

#### Resumo

**Objetivo:** Revisar a literatura na busca de informações relevantes para o entendimento e manejo do paciente com alergia ao látex.

**Fonte de dados:** artigos originais indexados no banco de dados MEDLINE de 1997 a 2006. Idiomas: português e inglês. Palavras chave: látex, alergia e sensibilização.

**Síntese dos dados:** Os relatos de alergia ao látex iniciaram-se consistentemente a partir dos anos 80 com aumento importante do número de casos nos anos 90. Atualmente em alguns países a prevalência vem diminuindo devido às medidas de controle à sua exposição. O diagnóstico de alergia ao látex requer história de exacerbação dos sintomas cutâneos, respiratórios, oculares, ou sistêmicos, após a exposição ao látex, juntamente com evidências de sensibilização ao látex por teste cutâneo ou medida de IgE específica ou teste de desencadeamento específico.

**Conclusões:** O gerenciamento adequado dos pacientes com alergia ao látex envolve programas educativos a respeito de como evitar a exposição ao látex, em luvas, balões, preservativos e outros produtos, atenção a reações cruzadas com frutas, e planos de emergência no caso de reações ocorrerem, não minimizando o potencial das reações alérgicas.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2007; 30(6):214-219 Látex, alergia, sensibilização

1. Especialista pela ASBAI e Pós-graduando;
2. Professora Assistente do Depto Pediatria, Fundação Faculdade de Medicina do ABC, Médica contratada e Pesquisadora Associada;
3. Professor Titular e Livre-Docente

Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia do Departamento de Pediatria da Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina.

Artigo submetido em 10.04.2007, aceito em 28.11.2007.

A alergia ao látex é causa importante de alergia ocupacional entre trabalhadores da área de saúde e responsável por inúmeras reações alérgicas em pessoas sensibilizadas. Os relatos de alergia ao látex se iniciaram de modo mais consistente a partir dos anos 80 com aumento acentuado do número de casos nos anos 90. Atualmente em alguns países a prevalência vem diminuindo em decorrência de medidas de controle à sua exposição. Reações ao látex são comuns em profissionais da área de saúde e em pessoas submetidas a procedimentos médicos, sendo portanto, um tema de grande interesse aos profissionais dessa área.

O diagnóstico de alergia ao látex requer história de exacerbação dos sintomas após a exposição, juntamente com evidências de sensibilização ao mesmo. O gerenciamento adequado dos pacientes com alergia ao látex envolve programas educativos a respeito de como evitar o látex, atenção a reações cruzadas com frutas, e planos de emergência para as exacerbações

#### Abstract

**Objective:** To revise literature and search relevant information about the perception and handling of the patient with allergy to latex.

**Fountain of data:** Original articles indexed on MEDLINE from 1997 to 2006. Languages: Portuguese and English. Key Words applied alone or associated: latex, allergy and sensitization.

**Synthesis of data:** The first reports on latex allergy were done consistently by the 80's with important increase in the 90's. Actually in some countries the prevalence of latex allergy is decreasing due the measurements of preventive exposition to latex. Latex allergy in general is diagnosed by the presence of cutaneous, respiratory, ocular, or systemic symptoms due to exposition to latex, along to the identification of latex specific IgE (skin prick test, serum specific IgE, and/or in vivo challenge).

**Conclusions:** The appropriate management of latex allergic patients involves educational programs in order to identify latex products and to avoid latex contact through gloves, balloons, preservatives and other products. Attention to its cross-reactivity with fruits must be reinforced and patients would be noticed about emergence procedures in order to minimize the risk of potentially fatal allergic reactions.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2007; 30(6):214-219 Latex, allergy, sensitization

#### Processamento da borracha

A borracha natural é produto do processamento do citosol, ou látex, da árvore *Hevea brasiliensis*. Contém mais de 150 polipeptídios, dos quais 56 já foram relatados como alergênicos<sup>1,2</sup>. Achados arqueológicos indicam sua utilização mesmo antes dos primeiros europeus chegarem à América Central. Os artefatos de borracha eram extraídos da árvore *Castilla elastica*<sup>3</sup>. Hoje quase toda borracha natural vem do látex da *Hevea brasiliensis*, de plantações de países tropicais como Malásia, Tailândia e Índia. Pequenas quantidades são produzidas nas Américas Central e do Sul<sup>4</sup>.

Cerca de 90% do produto da *Hevea brasiliensis* é processado por coagulação ácida, entre pH 4,5 e 4,8, e dará origem a produtos como pneus de automóveis. Os outros 10% são processados por adição de amônia sem coagulação e originará produtos como luvas de borracha, balões e preservativos, sendo responsáveis pelos principais relatos de reação ao látex<sup>5</sup>.

É importante distinguir-se os manufaturados de látex daqueles de elastômeros sintéticos, pois pessoas sensibilizadas ao látex não têm risco ao se exporem a esses produtos de borracha sintética. Entre os elastômeros sintéticos se destacam as borrachas de butil (à base de petróleo), os polímeros de 2-clorobutadieno (neoprene) e os copolímeros de butadieno e acrilonitrilo<sup>6</sup>.

No processo de adição de amônia ao látex cru, várias moléculas de baixo peso molecular como aceleradores, anti-oxidantes e preservativos, são adicionadas. Já nas

fábricas de processamento, o beneficiamento inicia-se com a coagulação do látex quando o mesmo passa pelo calor sobre formas, como moldes de luvas. Em seguida, os produtos são lavados para a retirada das proteínas hidrossolúveis e excesso de aditivos e então vulcanizados pelo calor na presença de aceleradores. Finalmente, é adicionado amido de milho ao produto, no caso das luvas de látex comuns, ou são clorinados, no caso das luvas sem pó<sup>5</sup>.

### Alérgenos do látex

A unidade funcional essencial do látex é a *cis*-1,4-poliisopreno, contida na camada externa de proteínas, lipídios e fosfolipídios, que promove integridade estrutural ao composto. Os principais alérgenos do látex são proteínas presentes tanto no látex cru, quanto em extratos de produtos acabados, além dos neoantígenos introduzidos no processo de manufatura<sup>7</sup>. A caseína é um dos produtos adicionados durante o processamento do látex que pode levar a reações em pessoas sensibilizadas<sup>8</sup>. A tabela 1 mostra as prin-

cipais características dos alérgenos do látex.

Os alérgenos do látex chegam até os órgãos linfóides e induzem resposta IgE específica através de múltiplas rotas. Pelo contato direto com a pele o látex pode atravessar a barreira epidérmica mesmo na pele íntegra<sup>9</sup>. Aerossóis de luvas lubrificadas com pó, que estão adsorvidos de látex, podem impactar sobre a mucosa dos olhos, nariz, traquéia, orofaringe, e pequenas vias aéreas e serem absorvidas. Partículas impactadas em nasofaringe ou orofaringe podem ser deglutidas e absorvidas pelo trato gastrointestinal. O trato urinário pode absorver alérgenos através do contato com cateteres de látex. O contato das luvas cirúrgicas com o peritônio também pode levar à sensibilização. Apesar dessas numerosas rotas em potencial para a sensibilização ao látex, a maioria dos estudos que analisam os riscos dos alérgenos ocupacionais, avalia diretamente apenas a exposição inalatória, falhando em não medir outras formas de exposição relevantes para o desenvolvimento de sensibilização<sup>10</sup>.

Tabela 1 - Características dos principais alérgenos do látex

Alérgenos	Frequência de reatividade (%)	Peso Molecular (kD)	Características
<b>Euphorbiaceae</b>			
<b><i>Hevea brasiliensis</i></b>			
Hev b 1	22-82	15	"Fator de alongamento da borracha"
Hev b 2	20-61	30	Endo-1,3-β-glicosidase
Hev b 3	79	24	Homologia com Hev b 1
Hev b 4	65-77	50-57	Microhelix componente
Hev b 5	56-92	16	Homologia com proteínas ácidas do kiwi e batata
Hev b 6	83	20	Homologia com abacate, banana e trigo
Hev b 7	23-49	43	Proteína Patatina símile com atividade de lipídio acil-hidrolase e fosfolipase A <sub>2</sub> ; reação cruzada com Sol t 1
Hev b 8	24	14	Profilinas; função na polimerização
Hev b 9	15	51	Enolase
Hev b 10	4	26	Manganase superóxido dismutase
Hev b 11w	3	30	Quitinase de classe I
Hev b 12	--	9	Proteína relacionada a patogênese
Hev b 13	--	43	Homologia com soja e alfafa

Modificado de 7

Há indícios que a exposição contínua aos alérgenos do látex é mais importante do que os picos ou sua dose cumulativa de exposição, sendo que a sensibilização ocorre já nos primeiros anos de exposição, e a atopia é um fator de risco<sup>10</sup>.

Embora o uso de luvas de látex em cirurgias tenha se tornado rotina após a primeira grande guerra, as mesmas só foram consistentemente usadas nos procedimentos básicos após a epidemia de síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA) no fim dos anos 80<sup>11,12</sup>. O primeiro relato consistente de alergia imediata ao látex, Tipo I, foi feito em 1979 por Nuter, em um caso de urticária de contato em uma mulher de 34 anos<sup>13</sup>. O primeiro relato de reação anafilática foi publicado em 1984, descrevendo duas enfermeiras com reação após cirurgia de cesárea e esterilização<sup>14</sup>. Em 1989, Leynadier relatou pela primeira vez o que mais tarde foi descrito como a síndrome látex-fruta<sup>15</sup>. Em 1993, Czuppon *et al* identificaram o primeiro alérgeno do látex (Hev b 1) e o denominaram de "rubber elongation factor"<sup>16</sup>.

Relatos de casos de alergia ao látex aumentaram subitamente a partir dos anos 80 e se estenderam pelos anos

90. Há várias explicações possíveis, entre elas: maior percepção deste diagnóstico; a disseminação de informações sobre alergia ao látex em trabalhadores da área de saúde; a epidemia de SIDA e outras doenças infecto-contagiosas aumentando o uso das luvas de látex; a seleção de árvores produtoras de maior quantidade de látex e o uso de agentes químicos para aumentar sua produtividade. Há ainda, uma teoria, não comprovada, de que a maior demanda por luvas de látex causou queda na sua qualidade. Quando luvas de látex são colocadas ou retiradas, liberam no ambiente partículas de látex adsorvidas ao pó. Mesmo luvas sem pó liberam partículas de látex no ambiente<sup>17</sup>. Hospitais e clínicas podem conter altos índices de alérgenos do látex no ar, que podem demorar semanas para se normalizar. Não há dados suficientes para determinar com segurança qual o nível de partículas no ar necessário para a sensibilização ao látex de um indivíduo. Baur sugere um valor limite para a sensibilização de 0,6 ng/m<sup>3</sup><sup>18</sup>.

### Síndrome látex-fruta

A síndrome látex-fruta ou látex-pólen-fruta é caracterizada pela reatividade cruzada entre alérgenos do látex e

de algumas frutas. Geralmente a sensibilização ao látex precede a sensibilização às frutas, mas o inverso também é relatado<sup>3</sup>. Os principais alimentos relacionados são: abacate, kiwi, banana, batata, tomate, castanhas e mamão. Outras, têm reação cruzada diagnosticada por teste cutâneo de hipersensibilidade imediata ou IgE sérica específica, mas têm pouca reação clínica: figo, melão, manga, abacaxi, pêsego, pêra, maçã, cereja, além de trigo, aipo nabo e espinafre<sup>7</sup>.

#### Frequência da sensibilização ao látex

Dados sobre incidência e prevalência de sensibilização e alergia ao látex são escassos e variados. Ownby *et al* dosando IgE específica para látex em 1000 adultos doadores de sangue nos Estados Unidos, encontraram prevalência de 6,4% excluindo-se os trabalhadores da área de saúde<sup>19</sup>. Robert *et al*, em uma população de 1.877 crianças de sete anos submetidas ao teste cutâneo de hipersensibilidade imediata para látex, encontraram apenas quatro crianças sensibilizadas ao látex e concluíram ser a sensibilização ao látex rara na população pediátrica em geral<sup>20</sup>. Bernardini *et al* encontraram números semelhantes na Itália ao analisarem 1175 crianças na população geral e verificaram sensibilização apenas em oito crianças (0,7%) sem história de manifestação clínica<sup>21</sup>.

Quando se avalia apenas grupos de risco, o quadro se altera. Em crianças com meningiomielocelose, que são precocemente manipuladas cirurgicamente, a prevalência varia muito e pode chegar a 72%<sup>22,23</sup>. Em adultos trabalhadores da área de saúde, expostos a luvas de látex, essa taxa varia de 0,5 a 5%<sup>24,25</sup>. Garabrant *et al*<sup>26</sup> em seu trabalho com 5512 adultos concluíram que a exposição às luvas de látex não tinha relação com a sensibilização ao látex, o que foi criticado pela falta de dados sobre uso de luvas pelos trabalhadores da área de saúde do banco de dados usado<sup>27</sup> além de haver outros erros epidemiológicos<sup>28</sup>.

**Tabela 2** - Componentes dos produtos da borracha que podem produzir dermatite de contato

Grupo químico	Químico	Outras fontes além da borracha
Tiuran	Dipentametileno tiuran dissulfito Tetrametil tiuran dissulfito Tetrametil tiuran monossulfito Tetraetil tiuran dissulfito	Adesivos, desinfetantes, fungicidas, germicidas, inseticidas, repelentes, óleos, tintas
Carbamato	dimetil-ditiocarbamato de zinco dietil-ditiocarbamato de zinco dibutil-ditiocarbamato de zinco	Fungicidas para plantas
Benzotiazol	Mercaptobenzotiazol N, Ciloheyl-2-benzotiazol sulfonamida 2,2'-Benzotiazildissulfito 4-Morpholinyl-2-benzotiazildissulfito	Fungicidas veterinários, inibidores de corrosão em produtos do petróleo, anticongelantes, óleos de corte, detergentes
Tioureia	N,N'-Difeniltioureia N,N'-dibutiltioureia N,N'-dietiltioureia Etileno tioureia	Detergentes, adesivos de polivinil, papéis de fotocopiadoras, agentes anticorrosivos
Derivados de Amina	Fenilparafenilenodiamina Isopropil-parafenilenodiamina N, Fenil-N'-ciclohexil-p-fenilediamina N,N'-Difenil-p-fenilediamina	Tinturas de cabelo

A urticária de contato é a manifestação precoce mais comum de alergia ao látex. É uma reação mediada por IgE contra antígenos do látex e os sintomas aparecem cerca de dez a quinze minutos após o contato. Em trabalhadores da área de saúde a urticária de contato pode ser precedida por uma dermatite de contato<sup>33</sup>.

A maioria dos indivíduos sensibilizados ao látex e que manifestam asma e rinoconjuntivite são atópicos e polisensibilizados: pó domiciliar, ácaros do pó domiciliar, poens e pelos de animais. Alguns pesquisadores observaram que em alguns trabalhadores da área de saúde os sintomas

de asma e rinoconjuntivite não existiam antes da exposição ao látex, sugerindo que a asma e a rinoconjuntivite podem ser causadas primariamente pelo látex como um fenômeno isolado<sup>33</sup>. O paciente sensibilizado ao látex pode apresentar quadros de anafilaxia quando exposto ao látex em diversas situações de cuidado à saúde como: contato

com cateteres,

Revisão sistemática recente revelou que a exposição ao látex não aumentou o risco de positividade do teste cutâneo ao látex, mas mostrou correlação de sua exposição com o aumento de prevalência de dermatite de contato em mãos, asma, sibilância e rinoconjuntivite, concluindo que os trabalhadores da área de saúde têm risco aumentado para sensibilização e apresentarem sintomas alérgicos ao látex<sup>29</sup>.

Em um dos poucos estudos bem conduzidos para determinar a incidência de sensibilização ao látex, Sussman *et al* determinaram que a incidência de sensibilização ao látex em trabalhadores da área de saúde com o uso de luvas de látex com pó foi 1% e naqueles com luvas sem pó foi 0,9% durante o período de um ano<sup>30</sup>.

Pacientes com meningiomielocelose são sensibilizados geralmente por Hev b1, Hev b3 e Hev b7, enquanto trabalhadores da área de saúde são sensibilizados por Hev b2, Hev b5, Hev b6 e Hev b7<sup>31,32</sup>.

#### Manifestações clínicas de sensibilidade ao látex

Os sintomas de sensibilidade ao látex podem ser variados e incluem reações imunológicas, como dermatite de contato, urticária, asma, sibilância, rinoconjuntivite e anafilaxia e reações não imunológicas, como dermatites irritativas nas áreas de contato. A reação mais comum é a dermatite irritativa, causada pelas lavagens repetidas das mãos com detergentes e desinfetantes e o pH alcalino do talco das luvas<sup>7</sup>.

As reações imunológicas de dermatite de contato são geralmente produzidas por luvas, calçados, equipamentos esportivos e material médico à base de látex. É uma reação mediada por células contra moléculas de baixo peso molecular existentes no látex, como aceleradores e antioxidantes, que se inicia um a dois dias após o contato<sup>7</sup>. Essas substâncias são exemplificadas na tabela 2.

uso de preservativos, luvas, cirurgias abdominais, na recepção do recém-nascido, durante procedimentos dentários, além de contato com balões ornamentais, equipamentos esportivos e outros<sup>34</sup>.

### Diagnóstico da alergia ao látex

O teste cutâneo de hipersensibilidade imediata com extratos comerciais padronizados de látex é o procedimento diagnóstico de escolha no Canadá e na Europa. Nos Estados Unidos o método padrão é a determinação dos níveis séricos de IgE específica. O uso de extratos não padronizados não é indicado, pois há variação na sua composição protéica além de estar associado a maior número de reações sistêmicas<sup>35</sup>. Tanto o teste cutâneo quanto a dosagem de IgE sérica específica tendem a superestimar os valores de prevalência e incidência quando usados em pequenas amostras populacionais<sup>36,37</sup>.

O teste de desencadeamento com látex pode ser usado nos casos de dúvida diagnóstica. Mas, quando se usa o produto acabado, por exemplo luvas, pode não ser tão eficiente, pois há grande variação do conteúdo protéico. Além disso, pacientes com reações graves não devem ser desencadeados. Na suspeita de urticária de contato, por exemplo, pode-se cortar um dedo de uma luva de látex e colocá-lo no dedo do paciente por 30 minutos e observar a reação. Se o teste for negativo deve-se usar a luva toda<sup>24,38</sup>.

### Tratamento da alergia ao látex

O cuidado com o paciente alérgico ao látex envolve a documentação da sensibilização, teste cutâneo com extratos padronizados ou dosagem de IgE sérica específica ao látex, com história clínica compatível, e programas de educação para evitar o látex. Pessoas em grupos de risco, como os doentes com meningiomielocelose e trabalhadores da área de saúde, sensibilizadas ao látex, com ou sem alergia, devem evitar o uso de produtos que contêm látex. Alguns autores sugerem, como medida prática, que o próprio paciente deve levar sua luva sem látex quando for ao médico ou ao dentista, pois não é em todo lugar que dispõe de luvas sem látex<sup>7</sup>.

Entretanto, a troca das luvas de látex por outras sem látex não é tão simples. Alguns estudos colocam em dúvida a qualidade dos substitutos à luva de látex quanto à proteção de barreira para vírus. Estudos para detecção de vazamento nas luvas de vinil encontraram taxas de vazamento entre 43% e 85%, enquanto que nas luvas de látex essa taxa foi de 9% a 31%<sup>39,40</sup>. Em outro estudo, luvas de polietileno, polivinil e látex falharam em barrar partículas virais em 40%, 22% e < 1% respectivamente<sup>41</sup>. Em estudo comparativo entre luvas de polivinil, nitrile (acrilonitrilo butadieno) e látex para verificação de vazamento após simulação de uso, falharam no teste cerca de 12% a 61% das luvas de polivinil e 0% a 4% das luvas de látex e nitrile<sup>42</sup>.

A força tarefa para as reações ao látex da Academia Americana de Alergia e Imunologia<sup>43</sup> recomenda que procedimentos médicos realizados em pacientes sensibilizadas ao látex devam ser conduzidos em ambiente "latex-free", onde ninguém deve usar luvas de látex, não se deve usar material de látex diretamente no paciente e carpetes e tapetes devem ser aspirados para diminuir os depósitos de partículas de látex<sup>44</sup>.

Alguns protocolos recomendam tratamento profilático pré-operatório, em pacientes sensibilizados ao látex com corticosteróide, e anti-histamínicos anti-H1 e anti-H2<sup>45</sup>. Entretanto, estudos retrospectivos indicam que evitar o látex durante o procedimento é de grande valia, mas que a medicação profilática não impede reações anafiláticas de ocorrerem<sup>46-48</sup>.

Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo que envolveu 17 pacientes sensibilizados ao látex docu-

mentou ser a imunoterapia injetável com extrato padronizado de látex associada a declínio no uso de medicações e no escore de sintomas para rinoconjuntivite e sintomas cutâneos após doze meses. Os sintomas de asma não melhoraram e quase a metade dos pacientes teve reações sistêmicas durante alguma das aplicações<sup>49</sup>.

Em estudo de coorte, pacientes sensibilizados ao látex e com asma ocupacional se beneficiaram de medidas que reduziam sua exposição ao látex. Após um período de 56 meses apresentavam menos sintomas de asma, diminuição da hiper-reatividade brônquica e diminuição dos níveis de IgE específica ao látex<sup>50,51</sup>. Instituições que diminuíram a exposição das pessoas ao látex, trocando luvas de látex por luvas de outros materiais ou sem pó, apresentaram menos manifestações clínicas de alergia ao látex, mostrando que as medidas são eficientes<sup>52,53</sup>.

### Considerações finais

Embora se demonstre eficácia clínica com a imunoterapia convencional, onde são utilizados extratos não fracionados de látex, há alta incidência de efeitos adversos locais e sistêmicos. Esses eventos adversos experimentados são geralmente mediados por IgE, sugerindo que a exclusão dessa reatividade IgE mediada do alérgeno deve gerar extratos mais seguros. Por outro lado, epítopos de células T CD4 devem ser mantidos para manter a imunogenicidade do extrato<sup>54</sup>.

Os mecanismos de funcionamento da imunoterapia até agora elucidados incluem: anergia de células T; desvio da resposta imune de células T auxiliares do tipo 2 para tipo 1; e a indução de células T regulatórias produtoras de citocinas IL-10 e TGF-beta (fator de crescimento transformador beta)<sup>55</sup>.

As estratégias para o desenvolvimento de uma futura imunoterapia hipoalérgica para látex inclui: modificações no epítipo da IgE, por modificações químicas (Hev b 6.02)<sup>56</sup> ou múltiplos pontos de mutação (Hev b 5 e Hev b 6.02)<sup>57,58</sup>; expressões bacterianas (Hev b 13)<sup>59</sup>; e modificações estruturais, através de fragmentação de epítopos de células T (Hev b 1, Hev b 3, Hev b 5, Hev b 6.01)<sup>60-63</sup> ou variações de conformação através da quebra de ligações dissulfídicas (Hev b 6.01, Hev b 6.02)<sup>64</sup>.

### Referências

1. Nel A, Gujuluva C. Latex allergens: identification and use in clinical and experimental studies, including cross reactivity with food and pollen allergens. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;81:388-98.
2. Kurup VP, Alenius H, Kelly KJ, Castillo L, Fink JN. A two-dimensional electrophoretic analysis of latex peptides reacting with IgE and IgG antibodies from patients with latex allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 1996;109:58-67.
3. Ownby DR. A history of latex allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110: S27-32.
4. Hosler D, Burkett SL, Tarkanian MJ. Prehistoric polymers: rubber processing in ancient Mesoamerica. *Science* 1999;284: 1988-91.
5. Hamann CP: Natural rubber latex protein sensitivity in review. *Am J Contact Dermat* 1993; 4: 447-54.
6. Renaud MY: Composition of synthetic latexes used for manufacturing gloves by dipping processes. *Clin Rev Allergy* 1993; 11: 363-70.
7. Yunginger JW. Natural rubber latex allergy in Adkinson Jr NF, Yunginger JW, Busse WW, Bochner BS, Holgate ST, Simons FE (eds). *Middleton's Allergy Principles and Practice*, 6 ed, Philadelphia, Pensilvania, Mosby, 1487-95, 2003.
8. Ylitalo L, Mäkinen-Kiljunen S, Turjanmaa K, Palosuo T, Reunala T: Cow's milk casein, a hidden allergen in natural rubber gloves. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104:177-80.

9. Hayes BB, Afshari A, Millecchia L, Willard PA, Povoski SP, Meade BJ. Evaluation of percutaneous penetration of natural rubber latex proteins. *Toxicol Sci* 2000;56:262-70.
10. Weissman DN, Lewis DM. Allergic and latex-specific sensitization: Route, frequency, and amount of exposure that is required to initiate IgE production. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:S57-63.
11. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for prevention of HIV transmission in health-care settings. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1987;36:35-185.
12. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for prevention of transmission of human immunodeficiency virus and hepatitis B virus to health-care and public safety workers. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1989;38:1-37.
13. Nutter AF. Contact urticaria to rubber. *Br J Dermatol* 1979;101:597-8.
14. Turjanmaa K, Reunala T, Tuimala R, Karkkainen T. Severe IgE mediated allergy to surgical gloves. *Allergy* 1984;39:S-2.
15. Leynadier F, Pecquet C, Dry J. Anaphylaxis to latex during surgery. *Anaesthesia* 1989;44:547-50.
16. Czuppon AB, Chen Z, Rennert S, Engelke T, Meyer HE, Heber M, *et al.* The rubber elongation factor of rubber trees (*Hevea brasiliensis*) is the major allergen in latex. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92:690-7.
17. Phillips ML, Meagher CC, Johnson DL: What is "powder free"? Characterization of powder aerosol produced during simulated use of powdered and powder free latex gloves. *Occup Environ Med* 2001; 58:479-81.
18. Baur X, Chen Z, Allmers H: Can a threshold limit value for natural rubber latex airborne allergens be defined? *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:24-7.
19. Ownby DR, Ownby HE, McCullough JA, Shafer AW: The prevalence of anti-latex IgE antibodies in 1000 volunteer blood donors. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:1188-92.
20. Roberts G, Lack G, Northstone K, Golding J: Prevalence of latex allergy in the community at age 7 years. *Clin Exp Allergy* 2005; 35:299-300.
21. Bernardini R, Novembre E, Ingargiola A, Veltroni M, Mugnaini L, Cianferoni A *et al.* Prevalence and risk factors of latex sensitization in an unselected pediatric population. *J. Allergy Clin. Immunol* 1998;101:621-5.
22. Michael T, Niggemann B, Moers A, Seidel U, Wahn U, Sheffner D. Risk factors for latex allergy in patients with spina bifida. *Clin Exp Allergy* 1996;26:934-9.
23. Konz KR, Chia JK, Kurup VP, Resnick A, Kelly KJ, Fink JN. Comparison of latex hypersensitivity among patients with neurologic defects. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95:950-4
24. Turjanmaa K: Incidence of immediate allergy to rubber gloves in hospital personnel. *Contact Dermatitis* 1987;17:270-5.
25. Charous BL, Blanco C, Tarlo S, Hamilton RG, Baur X, Beezhold D, *et al.* Natural rubber latex allergy after 12 years: recommendations and perspectives. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:31-4.
26. Garabrant DH, Roth HD, Parsad R, Ying GS, Weiss J: Latex sensitization in health care workers and in the US general population. *Am J Epidemiol* 2001;153:515-22.
27. Wartenberg D, Buckler G: Invited commentary: assessing latex sensitization using data from NHANES III. *Am J Epidemiol* 2001;153:523-6.
28. Baur X. Epidemiology of latex sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:652-3.
29. Bousquet, Flahault A, Vandenplas O, Ameille J, Duron JJ, Pecquet C *et al.*: Natural rubber latex among health care workers: A systematic review of the evidence. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:447-54.
30. Sussman GL, Liss GM, Deal K, Brown S, Cividino M, Siu S *et al.*: Incidence of latex sensitization among latex glove users. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:171-8.
31. Kurup VP, Yeang HY, Sussman GL, Bansal NK, Beezhold DH, Kelly KJ *et al.* Detection of immunoglobulin antibodies in the sera of patients using purified latex allergens. *Clin Exp Allergy* 2000;30:359-69.
32. Wagner B, Buck D, Hafner C, Sowka S, Niggemann B, Scheiner O *et al.*: Hev b 7 is a *Hevea brasiliensis* protein associated with latex allergy in children with spina bifida. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:621-7.
33. Hunt LW, Fransway AF, Reed CE, Miller LK, Jones RT, Swanson MC, *et al.*: An epidemic of occupational allergy to latex involving health care workers. *J Occup Environ Med* 1995;37:1204-9.
34. Pumphrey RSH, Duddridge M, Norton J: Fatal latex allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:558 (letter).
35. Yunginger JW, Jones RT, Fransway AF, Kelso JM, Warner MA, Hunt LW: Extractable latex allergens and proteins in disposable medical gloves and other rubber products. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:836-42.
36. Hamilton RG, Biagini RE, Krieg EF: Multi-Center Latex Skin Testing Study Task Force. Diagnostic performance of Food and Drug Administration cleared serologic assays for natural rubber latex-specific IgE antibody. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:925-30.
37. Ownby DR, Magera B, Williams PB: A blinded, multi-center evaluation of two commercial in vitro tests for latex-specific IgE antibodies. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;84:193-6.
38. Kurtz KM, Hamilton RG, Schaefer JA, Primeau NF, Adkinson NF Jr. Repeated latex aeroallergen challenges employing a hooded exposure chamber: safety and reproducibility. *Allergy* 2001; 56:857-61.
39. Korniewicz DM, Kirwin M, Cresci K, Larson E. Leakage of latex and vinyl exam gloves in high and low risk clinical settings. *Am Ind Hyg Assoc J* 1993;54:22-6.
40. Olsen RJ, Lynch P, Coyle MB, Cummings J, Bokete T, Stamm WE: Examination gloves as barriers to hand contamination in clinical practice. *JAMA* 1993;270:350-3.
41. Klein RC, Party E, Gershley EL. Virus penetration of examination gloves, *Biotechniques* 1990;9:196-9.
42. Rego A, Roley L: In-use barrier integrity of gloves: latex and nitrile superior to vinyl. *Am J Infect Control* 1999;27:405-10.
43. Task Force on Allergic Reactions to Latex: Committee report. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92:16-8.
44. Charous BL, Schuenemann PJ, Swanson MC: Passive dispersion of latex aeroallergen in a healthcare facility. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;85:285-90.
45. Kwitken PL, Becker J, Oyefara B, Danziger R, Pawlowski NA, Sweinberg S: Latex hypersensitivity reactions despite prophylaxis. *Allergy Proc* 1992;13:123-7.
46. Holzman RS: Latex allergy: an emerging operating room problem. *Anesth Analg* 1993;76:635-41.
47. Gold M, Swartz JS, Braude BM, Dolovich J, Shandling B, Gilmore RF: Intraoperative anaphylaxis: an association with latex sensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1991;87:662-6.
48. Setlock MA, Cotter TP, Rosner D: Latex allergy: failure of prophylaxis to prevent severe reaction. *Anesth Analg* 1993;76:650-2.
49. Leynadier F, Herman D, Vervloet D, Andre C: Specific immunotherapy with a standardized latex extract versus placebo in allergic healthcare workers. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:585-90. Vandenplas O, Jamart J, Delwiche JP, Evrard G, Larbanois A: Occupational asthma caused by natural rubber latex: Outcome according to cessation or reduction of exposure. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:125-30.
51. Allmers H, Brehler R, Chen Z, Raulf-Heimsoth M, Fels H, Baur X: Reduction of latex aeroallergens and latex-specific IgE antibodies in sensitized workers after removal of powdered natural rubber latex gloves in a hospital. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:841-6.
52. Liss GM, Tarlo SM: Natural rubber latex-related occupational asthma: association with interventions and glove changes over time. *Am J Ind Med* 2001;40:347-53.
53. Tarlo SM, Easty A, Eubanks K, Parsons CR, Min F, Juvet S, *et al.*: Outcomes of a natural rubber latex control program in an Ontario teaching hospital. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:628-33.
54. Rolland JM, Drew AC, O'Hehir RE: Advances in development of hypoallergenic latex immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:544-51.
55. Till S, Francis J, Nouri-Aria K, Durham S. Mechanisms of immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:1025-34.
56. Reyes-Lopez CA, Hernandez-Santoyo A, Pedraza-Escalona M, Mendoza G, Hernandez-Arana A, Rodriguez-Romero A. Insights into a conformational epitope of Hev b 6.02 (hevein) *Biochem Biophys Res Commun* 2004;314:123-30.
57. Beezhold DH, Hickey VL, Sussman GL. Mutational analysis of the IgE epitopes in the latex allergen Hev b 5. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107:1069-76.
58. Karisola P, Mikkola J, Kalkkinen N, Airene KJ, Laitinen OH, Repo S *et al.* Construction of hevein (Hev b 6.02) with reduced allergenicity for immunotherapy of latex allergy by comutation of six amino acid residues on the conformational IgE epitopes. *J Immunol* 2004;172:2621-8.

59. Arif SA, Hamilton RG, Yusof F, Chew NP, Loke YH, Nimkar S *et al.* Isolation and characterization of the early nodule-specific protein homologue (Hev b 13), an allergenic lipolytic esterase from *Hevea brasiliensis* latex. *J Biol Chem* 2004; 279:23933–41.
60. Raulf-Heimsoth M, Chen Z, Rihs HP, Kalbacher H, Liebers V, Baur X. Analysis of T-cell reactive regions and HLA-DR4 binding motifs on the latex allergen Hev b 1 (rubber elongation factor). *Clin Exp Allergy* 1998;28:339–48.
61. Bohle B, Wagner B, Vollmann U, Buck D, Niggemann B, Szepfalusi Z *et al.* Characterization of T cell responses to Hev b 3, an allergen associated with latex allergy in spina bifida patients. *J Immunol* 2000;164:4393–8.
62. de Silva HD, Sutherland MF, Suphioglu C, McLellan SC, Slater JE, Rolland JM *et al.* Human T-cell epitopes of the latex allergen Hev b 5 in health care workers. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:1017–24.
63. de Silva HD, Gardner LM, Drew AC, Beezhold DH, Rolland JM, O'Hehir RE. The hevein domain of the major latex-glove allergen Hev b 6.01 contains dominant T cell reactive sites. *Clin Exp Allergy* 2004; 34:611–8.
64. Drew AC, Eusebius NP, Kenins L, de Silva HD, Suphioglu C, Rolland JM *et al.* Hypoallergenic variants of the major latex allergen Hev b 6.01 retaining human T lymphocyte reactivity. *J Immunol* 2004;173:5872–9.

Correspondência:  
Adriano Bueno de Sá  
Rua dos Otonis, 725  
04025-002 - Vila Clementino - São Paulo - SP  
Fone: 0XX-11-5574.0548  
Fax: 5579 1590  
e-mail: [alergia.reumato@terra.com.br](mailto:alergia.reumato@terra.com.br)