

# **Alergia ao látex: atualização**

*Latex allergy: update*

**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 1980 a 2010. 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. O diagnóstico de alergia ao látex requer a história de sintomas cutâneos, respiratório, ocular, ou sistêmicos, após a exposição ao látex, juntamente com evidências de sensibilização ao látex através de teste cutâneo ou medida de IgE específica ao látex. Em alguns países a prevalência vem diminuindo devido às medidas de controle à sua exposição.

**Conclusões:** A alergia ao látex ainda é um tema atual e que merece atenção. 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, não minimizando o potencial das reações alérgicas.

*Rev. bras. alerg. imunopatol. 2010; 33(5):173-183: Látex, alergia, sensibilização.*

## **Introdução**

A alergia ao látex é causa importante de alergia ocupacional e responsável por inúmeras reações alérgicas em indivíduos sensibilizados<sup>1</sup>. Manifesta-se como reação de hipersensibilidade tipo 1, mediada por anticorpos IgE, com manifestações clínicas de urticária, angioedema, rinite, conjuntivite, asma e anafilaxia ou reação mediada por células com manifestações de dermatite de contato<sup>2</sup>. Meningite eosinofílica como manifestação de alergia ao látex tipo 1 já foi relatado<sup>3</sup>. Reações

## **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 1980 to 2010. 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. 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 and/or serum specific IgE). In some countries the prevalence of latex allergy is decreasing due the measurements of preventive exposition to latex.

**Conclusions:** Latex allergy is still a current issue that deserves attention. 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 crossreactivity 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. 2010; 33(5):173-183: Latex, allergy, sensitization.*

sistêmicas graves, geralmente, ocorrem após exposição da mucosa a produtos contendo látex ou durante procedimentos cirúrgicos, mas também podem ocorrer em várias circunstâncias na vida diária<sup>4</sup>. Estas reações podem ser fatais e muitas vezes são o primeiro sintoma em pacientes sensibilizados, principalmente em trabalhadores da área de saúde com reação a alimentos<sup>5,6</sup>. Estima-se que mais de 40.000 produtos médicos e de uso corrente contenham látex<sup>7</sup>.

1. Mestre em Ciências pelo Curso de Pós-graduação em Pediatria e Ciências aplicadas à Pediatria, Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia do Departamento de Pediatria da Universidade Federal de São Paulo-Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM). Especialista em Alergia e Imunologia Clínica, ASBAI.
2. Professora Assistente da Disciplina de Clínica Pediátrica, Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina do ABC. Médica e Responsável pelo Ambulatório de Alergia e Imunologia Clínica, Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia, Departamento de Pediatria, UNIFESP-EPM.
3. Professor Titular e Livre-Docente da Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia, Departamento de Pediatria, UNIFESP-EPM.

Artigo submetido em 21.12.2010, aceito em 12.01.2011.

Estudos sobre sensibilização e alergia ao látex em nosso meio são poucos, concentram-se predominantemente na avaliação de profissionais da área de saúde e não avaliaram a sensibilização às frações recombinantes do látex<sup>8-11</sup>.

### Histórico

O uso do látex tem sido documentado pelos arqueólogos desde 1600 aC na América Central e México. Os artefatos mais antigos de que se tem notícia são do sítio arqueológico de Manati, em Veracruz, México, e são 12 bolas de borracha maciça que variam de 13 a 30 cm de diâmetro e de 0,5 a 7 kg de peso. Datação por radiocarbono mostra ser de 1600 aC a mais antiga destas bolas<sup>12</sup>. A presença constante de artefatos de látex em vários sítios arqueológicos do povo Maia, sugere que a habilidade para o processamento do látex surgiu e foi difundida muitos séculos antes do primeiro europeu chegar às Américas<sup>13</sup>.

### Extração do látex

Os primeiros artefatos de borracha encontrados na América Central foram feitos com látex obtido da árvore *Castilla elastica*, árvore típica das planícies tropicais do México e América Central. Quando seco, esse látex é muito frágil para manter sua forma, mas misturado ao extrato de uma trepadeira (*Ipomoea alba*) melhora suas qualidades elásticas<sup>12</sup>. Hoje quase toda borracha natural vem das árvores *Hevea brasiliensis*, cultivadas comercialmente em vários países tropicais como Malásia, Tailândia e Índia. Pequenas quantidades são produzidas nas Américas Central e do Sul. Outra fonte potencial para a produção comercial do látex é o arbusto guayule (*Parthenium argentatum*). O látex extraído desse arbusto aparentemente não apresenta reação cruzada com as proteínas da *Hevea brasiliensis*, o que poderia sinalizar como um substituto ao látex da *Hevea brasiliensis*. Outros substitutos ao látex da *Hevea brasiliensis*, como a guta-percha e guta-balata da família das *Sapotaceae*, já foram relatados, mas com reação cruzada descrita à *Hevea brasiliensis*<sup>13</sup>.

A *Hevea brasiliensis* é uma planta de ciclo perene, de origem amazônica, que ocorre preferencialmente em solos argilosos e férteis da beira de rios e várzeas. Conhecida no Brasil como seringueira, pode atingir 30 metros de altura total sob condições favoráveis, iniciando a produção de sementes aos quatro anos, e de látex aos seis anos. Seu tronco varia entre 30 e 60 cm de diâmetro na fase adulta sendo a casca a responsável pela produção de látex. O gênero *Hevea*, pertencente à família das *Euphorbiaceae*, possui 39 espécies, sendo onze encontradas no Brasil. A espécie *brasiliensis* é a que tem maior capacidade produtiva e as áreas de plantios comerciais se estendem desde latitudes 25°S (São Paulo, Brasil) até 24°N (China)<sup>14</sup>. Além dos vasos laticíferos, acham-se na casca os tubos crivados, que a literatura sugere haver uma relação positiva entre o diâmetro desses tubos e a produção de látex<sup>15</sup>.

### Manufatura 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 identificados como alergênicos<sup>16</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, que originará produtos como luvas de borracha, balões e preservativos, e são os responsáveis pelos principais relatos de reação ao látex<sup>2</sup>.

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

No processo de adição de amônia ao látex cru, várias moléculas de baixo peso molecular como aceleradores, antioxidantes 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 excessos 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>2</sup>.

### Sensibilização ao látex

A unidade funcional essencial do látex é a *cis*-1,4-poliisoprene, 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 durante o processo de manufaturamento<sup>3</sup>. A caseína é um dos produtos adicionados durante o processamento do látex que pode provocar reações em pessoas sensibilizadas<sup>17</sup>.

Os alérgenos do látex chegam aos órgãos linfoides e induzem resposta IgE específica por múltiplas vias. Pelo contato direto com a pele o látex pode atravessar a barreira epidérmica mesmo estando a pele íntegra<sup>18</sup>. Aerossois de luvas lubrificadas com pó, que estão adsorvidos de látex, podem impactar sobre as membranas mucosas dos olhos, nariz, traqueia, orofaringe, e pequenas vias aéreas e serem absorvidas. Partículas impactadas em nasofaringe ou orofaringe subsequentemente podem ser deglutidas e absorvidas pelo trato gastrointestinal. O trato urinário pode absorver alérgenos pelo contato com cateteres de látex. O contato das luvas cirúrgicas com o peritônio e meninges também podem promover a sensibilização. Apesar dessas numerosas vias em potencial para a sensibilização ao látex, a maioria dos estudos que analisam os riscos dos alérgenos ocupacionais para as pessoas avaliam diretamente apenas a exposição inalatória, falhando em não medir outras formas de exposição relevantes para o desenvolvimento de sensibilização<sup>1</sup>.

Não se sabe ao certo quem iniciou o uso das luvas de látex, mas parece que as mesmas foram adotadas gradualmente

por cirurgias entre 1890 e 1910<sup>13</sup>. A primeira sugestão de se usar luvas no intuito de se evitar infecções foi feita por Adam Elias Von Siebold, em 1813, ao observar que os médicos que as usavam, feitas inicialmente com bexigas suínas ou equinas, no parto de gestantes infectadas contraíam menos doenças<sup>19</sup>. Mas o uso das luvas era limitado pela instabilidade da borracha, o que foi resolvido apenas em 1843 com a descoberta do processo de vulcanização por Charles Goodyear e Nathaniel Hayward nos Estados Unidos, e Thomas Hancock na Inglaterra, que descobriram quase ao mesmo tempo o processo de vulcanização<sup>13</sup>. Já em 1852 aparecia em um catálogo francês de materiais cirúrgicos luvas anatômicas de borracha para a prevenção de infecções. Em 1878, a primeira patente de luvas cirúrgicas de borracha foi concedida a T. Forster. Relatos sobre o uso das luvas e de sua importância foram aumentando, até que no início de 1900 cirurgias da Europa e Estados Unidos passaram a utilizá-las<sup>19,13</sup>.

### Prevalência e incidência de alergia 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 1.000 doadores de sangue adultos nos Estados Unidos, encontraram prevalência de 6,4% excluindo-se trabalhadores da área de saúde<sup>20</sup>. Robert, em população de 1.877 crianças de sete anos submetidas a teste cutâneo para látex, encontrou apenas quatro sensibilizadas ao látex, concluindo que na população pediátrica geral a sensibilização e alergia ao látex é rara<sup>21</sup>. Bernardini et al. encontraram números semelhantes na Itália ao analisarem 1.175 crianças na população geral e encontraram sensibilização apenas em oito crianças (0,7%) sem história de manifestação clínica<sup>22</sup>.

Quando se avalia apenas grupos de risco, o quadro se altera. Em crianças com mielomeningocele, que são manipuladas cirurgicamente de modo precoce e por muitas vezes, a prevalência varia de 1% a 49% podendo chegar a 72%<sup>23</sup>. Em adultos trabalhadores da área de saúde, expostos a luvas de látex, essa taxa varia de 0,5% a 5%, podendo chegar a 36%<sup>24</sup>. Garabrant et al.<sup>25</sup> em estudo com 5.512 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 no banco de dados usado além de outros erros epidemiológicos<sup>26</sup>.

Em revisão sistemática sobre exposição e sensibilização ao látex, Bousquet et al. documentaram que a exposição ao látex não aumenta o risco de positividade do teste cutâneo ao látex, mas sim 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 sintomas alérgicos ao látex<sup>27</sup>.

Em um dos únicos estudos bem conduzidos na determinação da incidência de sensibilização ao látex, Sussman et al. determinaram ser a incidência de sensibilização ao látex em trabalhadores da área de saúde com o uso de luvas de látex com pó 1% e naqueles com luvas sem pó foi de 0,9% em um ano<sup>28</sup>.

### Aumento da frequência de alergia ao látex

Em 1993, Czuppon et al. identificaram o fator de alongamento da borracha, identificado hoje como Hev b1, como o primeiro alérgeno do látex<sup>29</sup>. Desde então, ao todo 14 alérgenos do látex já foram isolados<sup>2</sup>.

Muitas teorias têm sido propostas para explicar o repentino aumento do número de casos de alergia ao látex a partir de 1980. Acredita-se que os fatores principais envolvidos nesse aumento sejam o reconhecimento da alergia ao látex como doença e o uso frequente do látex. Uma vez que uma nova doença é identificada e os critérios diagnósticos formulados, é muito provável que outros pesquisadores reconheçam casos semelhantes, num fenômeno chamado de viés de verificação. A preocupação com transmissão de doenças infecciosas como a Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA) levou à implementação das precauções universais propostas pelo CDC (*Centers for Disease Control*) em 1987 aumentando a exposição ao látex tanto nos profissionais de saúde como na população geral<sup>13,30,31</sup>.

Além disso, credita-se a um suposto aumento no teor médio de alérgenos nas luvas de látex como fator decisivo para o aumento dos casos de alergia ao látex<sup>13</sup>. O aumento da demanda por luvas de látex e a mudança de local de sua fabricação, dos países consumidores para os países produtores de látex, teria provocado queda na qualidade de produção levando ao aumento no teor médio de alérgenos nas luvas. O látex é coletado das seringueiras em recipientes com amônia para evitar a sua coagulação e a contaminação por bactérias. A amônia permanece na solução líquida de látex desde a coleta até a chegada à indústria de manufatura das luvas. Durante o tempo em que o látex é transportado, a amônia acelera a hidrólise das proteínas presentes no látex cru. O resultado desta hidrólise é a menor presença de proteínas intactas e, portanto, presumivelmente, menos alérgenos do látex nas luvas fabricadas. Como a fabricação das luvas mudou-se para os países produtores de látex, o intervalo de tempo entre a coleta do látex e a fabricação das luvas foi encurtado, de meses para semanas, reduzindo significativamente o tempo de hidrólise das proteínas do látex pela amônia, elevando, supostamente, os níveis de proteínas intactas nas luvas<sup>13</sup>.

Dois outros fatores que podem ter desempenhado papel importante no aumento do teor alergênico das luvas de látex são as técnicas de manejo florestal aplicadas na seleção de árvores mais produtoras de seiva assim como a utilização de agentes químicos nas árvores para aumentar a sua produtividade. Entre os promotores de rendimento está o etileno, também usado no amadurecimento artificial de frutos, que poderia gerar alteração conformacional nas proteínas do látex favorecendo a sua alergenicidade, além de induzir a expressão de quitinases classe 1<sup>32</sup>.

Todas essas teorias que tentam explicar o aumento dos casos de alergia ao látex, após alterações no modo de produção, baseadas no suposto aumento do conteúdo alergênico desses produtos, carecem de comprovação científica, pois não há estudos comparativos entre o conteúdo alergênico dos mesmos fabricados antes e após essas mudanças<sup>13</sup>.

### Grupos de risco para alergia ao látex

Em alguns países a prevalência de alergia ao látex em indivíduos de grupos de risco tradicionais (trabalhadores da área de saúde e pacientes com espinha bífida) vem diminuindo em decorrência de medidas de controle à sua exposição, mas ainda se observa aumento em muitos países<sup>27</sup>. Além disso, novos grupos de risco vêm sendo identificados, como jardineiros, cozinheiros, profissionais da área de beleza e da construção civil, por usarem luvas de látex como equipamento de proteção individual com frequência<sup>33</sup>.

Estudos sugerem que a exposição contínua aos alérgenos do látex é mais importante do que os picos ou a dose cumulativa da exposição, sendo que a sensibilização ocorreria já nos primeiros anos de exposição e a presença de atopia seria um fator de risco<sup>1</sup>.

Quando luvas de látex são colocadas ou retiradas, liberam no ambiente partículas de látex adsorvidas ao pó que recobre essas luvas. Mesmo luvas sem pó liberam partículas de látex no ambiente<sup>34</sup>. Hospitais, clínicas e ambulâncias podem conter índices elevados de alérgenos do látex no ar, que podem demorar semanas para diminuir. Não há dados suficientes que determinem com segurança qual o nível de partículas no ar necessário para que um indivíduo se sensibilize. Baur sugere 0,6 ng/m<sup>3</sup> como o valor limite para a sensibilização<sup>35</sup>.

### Alérgenos do látex

Segundo o Comitê Internacional de Nomenclatura de Alérgenos da IUIS - *International Union of Immunological Societies*, estão até a presente data identificados e caracterizados 14 alérgenos do látex, que foram denominados de *Hev b 1* a *Hev b 14* (<http://www.allergen.org>). Considera-se um alérgeno maior se houver uma resposta IgE específica positiva em mais de 50% dos soros dos doentes alérgicos ao látex<sup>36</sup> (Tabela 1).

A designação de reatividade cruzada é um conceito imunológico que pressupõe a existência de dois alérgenos que são reconhecidos pelo mesmo anticorpo. A explicação reside na homologia estrutural entre eles, com presença de epítopos comuns, e a demonstração *in vitro* pode ser realizada por estudos de inibição<sup>36</sup>.

### Síndrome látex-fruta

Dependendo da população estudada e do método empregado para o diagnóstico, entre 20% e 60% dos pacientes alérgicos ao látex apresentam reação após contato com algum alimento de origem vegetal, principalmente frutas tropicais, o que é denominado de síndrome látex-fruta, ou látex-pólen-fruta<sup>37,38</sup>. Mais de 20 alimentos já foram relatados como causadores dessa reação. Entre eles destacam-se: castanha portuguesa, banana, abacate, kiwi, mamão papaia, manga, maracujá, pêssego, abacaxi, figo, melão, damasco, ameixa, uva, lichia, cherimoia, acerola, jujuba, tomate, batata, mandioca, espinafre, pimentão, e trigo sarraceno<sup>39,40</sup>. Geralmente a sensibilização ao látex precede a sensibilização às frutas, mas o inverso também é relatado<sup>13</sup>.

A possível relação entre alergia ao látex e alergia alimentar foi primeiramente descrita por Leynadier em 1989<sup>41</sup>. Em 1991, Lotfi M'Raihi descreve o caso de uma enfermeira francesa que manifestara alergia ao látex e à banana<sup>42</sup>. Entretanto, foi apenas em 1994 que Carlos Blanco propôs a designação de síndrome látex-fruta após constatar frequência elevada de alergia alimentar em pacientes com alergia ao látex<sup>37</sup>.

Quitinases de classe 1, um grupo de proteínas vegetais relacionadas à defesa da planta, foram identificadas como os principais panalérgenos em alimentos, como abacate, banana e castanha, associados à síndrome látex-fruta. Essas proteínas têm um domínio N-terminal (*hevein-like*), que apresenta reatividade cruzada com Hev b 6.02. No entanto, outros alimentos contendo estas proteínas não foram relacionados à síndrome<sup>43</sup>. O uso do etileno na aceleração de maturação de frutos já colhidos induz a expressão de quitinases classe I. A atividade alergênica dessas quitinases parece se perder pelo aquecimento, o que pode explicar por que as frutas frescas são os principais alimentos associados à síndrome látex-fruta e alimentos de origem vegetal contendo estes alérgenos consumidos após cozimento não são normalmente associados<sup>43</sup>.

Há consenso que Hev b 6.02 é um importante alérgeno do látex, sendo talvez o principal<sup>44,16</sup>. Até 70% dos pacientes alérgicos ao látex apresentam teste cutâneo ou IgE sérica específica positiva para essa fração do látex<sup>45</sup>. Endoquitinases com um domínio N-terminal *hevein-like* (HLD) são encontrados em todo o reino vegetal<sup>46</sup>. Estas proteínas são normalmente sintetizadas como pré-proteínas, seguido pela clivagem da seqüência de sinal no retículo endoplasmático e da separação do domínio C. Na seringueira a pré-proheveína é processada em proheveína (Hev b6.01), heveína (Hev b6.02) e domínio C (Hev b6.03), os quais são secretados na seiva (látex) da árvore *Hevea brasiliensis*<sup>47</sup>. Tem sido sugerido que endoquitinases contendo HLD são as responsáveis por reações alérgicas IgE mediadas nas reações cruzadas dos pacientes com síndrome látex-fruta<sup>37,48</sup>. A síndrome látex-fruta tem sido reconhecida principalmente a partir de achados clínicos e ensaios de inibição contra proteínas endoquitinases de 31 kd. Entretanto, não há evidência clínica se estas moléculas são capazes de induzir reações mediadas por IgE<sup>48,38</sup>. Karisola et al. demonstraram que as moléculas de HLDs isoladas, mas não as ligadas, são capazes de induzir reações alérgicas imediatas em pacientes com alergia ao látex e postularam que pacientes com síndrome látex-fruta são sensibilizados principalmente a heveína (Hev b6.02) e que as reações alérgicas cruzadas *in vivo* ocorrem se os anticorpos IgE anti-heveína tiverem afinidade forte o suficiente para se ligar a HLDs dos alimentos<sup>49</sup>.

A síndrome látex-fruta é rara na população de pacientes com mielomeningocele, onde a sensibilização aos alimentos é comum, mas raros os casos de alergia. Nessa população as manifestações são leves, como a síndrome de alergia oral. Já, entre trabalhadores da área de saúde, os relatos de alergia alimentar são frequentes e geralmente as reações são graves. Nesta população não é raro ocorrer anafilaxia como a primeira manifestação clínica da síndrome látex-fruta<sup>40</sup>.

Essa diferença em relação à síndrome látex-fruta pode estar relacionada aos hábitos alimentares e ao perfil de

**Tabela 1** - Característica dos principais alérgenos do látex

Alérgeno	Frequência de reatividade (%)	Nome	Peso molecular (KDa)	Significado	População	Reação cruzada
Hev b1	22-82	Fator de alongamento da borracha	14,6	Alérgeno Maior	EB	
Hev b2	20-61	$\beta$ -1,3-glucanase	35,1	Alérgeno Maior	TS	Banana e tomate
Hev b3	79	Fator de alongamento da borracha-símile	23-27	Alérgeno Maior	EB	
Hev b4	65-77	Componente da micro-hélice	50-57	Alérgeno Menor		
Hev b5	56-92	Proteína ácida do látex	16	Alérgeno Maior	TS	Kiwi
Hev b6	83	Proheveína (Hev b 6.01) Heveína (Hev b 6.02) Domínio C (Hev b 6.03)	20 4,7 14	Alérgeno Maior	TS	Abacate, castanha e banana
Hev b7	23-49	Patatina-símile	42,9	Alérgeno Maior	EB	Batata e tomate
Hev b8	24	Profilina do látex	13,9	Alérgeno Menor		Banana e polens
Hev b9	15	Enolase do látex	47,7	Alérgeno Menor		Tomate e fungos
Hev b10	4	Superóxido dismutase	22,9	Alérgeno Menor		Fungos
Hev b11	3	Quitinase de classe I	33	Alérgeno Menor		Abacate, castanha e banana
Hev b12		Proteína de transferência de Lipídios do látex	9,3	Alérgeno Menor		Frutos da família <i>Rosaceae</i>
Hev b13		Esterase do látex	43	Alérgeno Maior	TS	
Hev b14		Hevamine	30	Alérgeno Maior ?		

EB: Espinha bífida; TS: Trabalhadores da área de saúde.

sensibilização, induzida pela via de exposição, a que cada população foi exposta conforme relatado por Gaspar et al.<sup>40</sup>. A reatividade cruzada dos panalérgenos dos alimentos é muito mais frequente com as frações de sensibilização encontradas no grupo de profissionais da área de saúde (rHev b 2, 5, 6.02 e 13) do que com as frações encontradas em pacientes com mielomeningocele (rHev b1, 3 e 7). A gravidade das manifestações clínicas depende de quais panalérgenos estão envolvidos. Na população de profissionais da área de saúde os panalérgenos são proteínas PR (*pathogenesis-related proteins*) ou proteínas de defesa, presentes em várias plantas não relacionadas taxonomicamente e responsáveis pela proteção contra agressões físicas, químicas e infecções, o que justificaria a gravidade das reações nessa população<sup>40,50</sup>.

Pacientes com mielomeningocele reúnem vários fatores de risco conhecidos para a sensibilização ao látex. São submetidos precocemente a várias cirurgias com manipulação de peritônio, mucosas e meninges e manipulados com produtos contendo látex com frequência (sondas, cateteres e luvas). Além disso, há indícios de que a própria mielomeningocele seja um fator de risco para sensibilização ao látex<sup>51</sup>.

Trabalhadores da área de saúde, geralmente, são sensibilizados pelas frações Hev b2, Hev b5, Hev b6.02 e Hev b13 do látex, enquanto que pacientes com espinha bífida o são pelas frações Hev b1, Hev b3 e Hev b7<sup>52,53</sup>. Essa diferença no perfil de sensibilização desses grupos de risco ainda não está muito bem esclarecida. Além de fatores genéticos provavelmente envolvidos, acredita-se que essa diferença

se deva a fatores como: idade de início da exposição, via de sensibilização (mucosa, trato respiratório, pele, e meninges), perfil dos principais alérgenos do material sensibilizante (como face interna ou externa da luva de látex), fatores adjuvantes na sensibilização (endotoxinas), doenças de base (mielomeningocele), tipo e número de cirurgias realizadas e atopia<sup>23,54</sup>.

### Manifestações clínicas da alergia ao látex

Embora o uso das luvas de látex em cirurgia se tornasse rotina após a I Guerra Mundial, as luvas não foram consistentemente utilizadas em outras áreas dos cuidados de saúde até o início da epidemia da SIDA. A proposta do CDC de precauções universais de 1987 e 1989 produziu um aumento dramático no uso de luvas de látex em todas as áreas de atenção à saúde e em outras áreas da vida cotidiana, tais como a manipulação de alimentos<sup>30,31</sup>.

O primeiro registro de reação tardia ao látex foi em 1933 com Downing descrevendo reações à borracha natural das luvas em eletricitistas que as usavam para isolamento elétrico<sup>55</sup>. Já, o primeiro registro de reação imediata ao látex aparece em 1927 na literatura alemã com dois casos descritos. O primeiro, relatado por Stern<sup>56</sup>, envolve urticária e edema de laringe após a exposição à borracha natural durante um procedimento dentário. O segundo relato, descrito por Grimm<sup>57</sup>, foi uma crise de asma provocada pela fumaça emitida por um cabo elétrico revestido de borracha natural ao ser aquecido. Embora não tenham sido realizados testes comprobatórios para o diagnóstico de alergia ao látex, a descrição dos dois casos é muito sugestiva.

Entretanto, o primeiro registro claro de reação alérgica imediata à borracha natural foi de Nutter, em 1979<sup>58</sup>. Este relato diz respeito a uma mulher de 34 anos de idade, dona de casa, com história de dermatite atópica de longa duração, com envolvimento importante da área das mãos e que ao usar um novo par de luvas de látex para sua proteção durante um surto da dermatite, apresentou prurido intenso cinco minutos após a colocação das luvas. Nutter, ao realizar o teste de contato com uma pequena porção da luva, observou o aparecimento de urticária 15 minutos após o início do teste. O teste cutâneo feito com extrato de luvas de borracha provocou o aparecimento de pápulas na paciente, mas não em outros quatro controles. Além disso, Nutter testou a paciente com um extrato de folhas da árvore *Hevea brasiliensis*, que também induziu o aparecimento de pápula, embasando sua hipótese de que o alérgeno presente na luva de borracha veio da árvore e não fora adicionada à luva durante o processo de vulcanização. Menos de um ano depois, Förström descrevia uma enfermeira com diagnóstico de dermatite atópica e rinite que apresentava urticária e crise de rinite a cada vez que usava luvas de látex<sup>59</sup>.

O primeiro relato de reação anafilática ao látex é de 1984 em um resumo de Turjanmaa que descreve duas enfermeiras com reações alérgicas sistêmicas quando submetidas a atos cirúrgicos (parto e esterilização cirúrgica). Ambas apresentaram testes cutâneos positivos para látex durante a investigação<sup>60</sup>. É de 1987 o primeiro estudo sobre a pre-

valência de sensibilização ao látex em trabalhadores da área de saúde com taxa de 2,9% para o grupo como um todo, mas com taxa de 6,2% nos trabalhadores de departamentos cirúrgicos. Além disso, a associação entre alergia ao látex e atopia foi sugerida pela primeira vez após constatação de que 67% dos trabalhadores sensibilizados ao látex também apresentavam sensibilização a outros alérgenos<sup>61</sup>.

Em 1988 foi publicado o primeiro caso de asma ocupacional causada por exposição a luvas de látex e em 1989 a primeira descrição de anafilaxia ao látex em duas crianças com espinha bífida que haviam sido submetidas a várias cirurgias. Além disso, em 1989, surge o primeiro relato de anafilaxia causada por preservativo de látex<sup>62-64</sup>. Devido ao aumento crescente de casos de reação ao látex o FDA (*Food and Drug Administration*) emitiu um boletim em 1991 sugerindo que os médicos questionassem todos os pacientes sobre reações prévias a produtos de borracha, especialmente em grupos de risco, antes da realização de procedimentos cirúrgicos ou radiológicos<sup>65</sup>.

Os sintomas de alergia ao látex podem ser variados e incluem reações imunológicas, como dermatite de contato, urticária, asma, sibilância, rinoconjuntivite, meningite eosinofílica e anafilaxia, além de reações não imunológicas, como dermatites irritativas nas áreas de contato. A reação mais comum, entre todas as reações, e considerando todos os grupos expostos ao látex, é a dermatite irritativa, que é causada pelas lavagens repetidas das mãos com detergentes e desinfetantes e o pH alcalino do talco das luvas<sup>2</sup>.

As reações imunológicas de dermatite de contato geralmente são produzidas por luvas, calçados, equipamentos esportivos e materiais médicos 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>2</sup>.

Urticária de contato é a manifestação precoce mais comum de alergia ao látex. É uma reação IgE mediada contra antígenos do látex e os sintomas aparecem cerca de 10 a 15 minutos após o contato. Em trabalhadores da área de saúde a urticária de contato pode ser precedida por uma dermatite de contato irritativa ou alérgica<sup>66</sup>.

A maioria dos indivíduos sensibilizados ao látex são atópicos, com sensibilização a ácaros, pólenes e pêlos de animais. Mas, alguns estudos 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 poderiam ser causadas primariamente pelo látex como um fenômeno isolado<sup>66</sup>.

O paciente sensibilizado ao látex pode apresentar quadro de anafilaxia quando exposto ao látex em diversas situações de cuidado à saúde como: contato com cateteres, preservativos, luvas, cirurgias, na recepção do recém-nascido, procedimentos dentários, além da manipulação de balões ornamentais, equipamentos esportivos e outros<sup>67</sup>.

### Diagnóstico laboratorial da alergia ao látex

A segurança na realização dos testes cutâneos para o diagnóstico de alergia ao látex é descrita há tempos e os relatos

de reações adversas são raros<sup>68</sup>. Apesar do risco teórico de reações graves como anafilaxia poderem ocorrer durante o procedimento, principalmente em pacientes já sensibilizados ou com história de reação grave prévia, a literatura descreve apenas dois casos de anafilaxia durante a realização do teste e nenhum caso fatal<sup>69,70</sup>. Geralmente as reações são de natureza leve, reversíveis e não fatais. O uso de extratos de látex não padronizados, como os preparados artesanalmente com luvas de procedimentos de látex mergulhadas em solução salina, no diagnóstico de sensibilização ao látex pelo teste cutâneo de leitura imediata não é indicado, pois há grande variação na composição proteica desses extratos pela grande dependência do material usado na sua confecção. Além disso, a maioria das reações adversas sistêmicas observadas foram relatadas com o uso desses extratos<sup>71</sup>. O teste de desencadeamento com látex pode ser usado nos casos de dúvida diagnóstica. Mas, quando se usa o produto acabado, luvas, por exemplo, pode não ser tão eficiente, pois há grande variação do conteúdo proteico entre os produtos. Além disso, pacientes com história de reações graves não devem ser desencadeados. Quando se 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 ocorrência de reação. Se o teste for negativo deve-se usar a luva toda<sup>61,72</sup>.

A concordância entre teste cutâneo e a IgE sérica específica para látex em vários estudos é alta<sup>68</sup>. Tanto o teste cutâneo quanto a dosagem de IgE específica tendem a sobre-estimar os valores de prevalência e incidência quando usados em amostras populacionais pequenas, sendo seus números mais fidedignos se usados em grandes amostras<sup>73</sup>.

### **Abordagem do paciente alérgico ao látex**

O cuidado com o paciente alérgico ao látex envolve a documentação da sensibilização ao látex com teste cutâneo com extratos padronizados ou dosagem de IgE sérica específica, história clínica compatível, e programas de educação para evitar o látex. Pessoas de grupos de risco, como pacientes com mielomeningocele e trabalhadores da área de saúde, sensibilizadas ao látex, com ou sem alergia, deveriam evitar o uso de produtos de látex. Alguns autores sugerem, como medida prática, que o próprio paciente deveria levar sua luva sem látex quando fosse ao médico ou ao dentista, pois não é todo lugar que dispõe de luvas sem látex<sup>2</sup>.

Mas, a troca das luvas de látex por outras sem látex não é tão simples. Alguns trabalhos 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 nas luvas de látex a taxa foi de 9% a 31%<sup>74</sup>. Em outro estudo luvas de polietileno, polivinil e látex falharam em barrar partículas virais em 40%, 22% e menos de 1%, respectivamente<sup>75</sup>. Estudo comparativo entre luvas de polivinil, nitrile (acrylonitrile butadiene) e látex para verificação de vazamento após simulação de uso, falharam no teste entre 12% e 61% das luvas de polivinil e 0% e 4% das luvas de látex e nitrile<sup>76</sup>.

A Força Tarefa para as Reações ao Látex da Academia Americana de Alergia e Imunologia recomenda que procedimentos médicos realizados em pacientes sensibilizadas ao látex devem ser conduzidos em ambiente "livre de látex", onde ninguém deve usar luvas de látex, não deve haver materiais de látex ou ser usado diretamente no paciente, carpetes e tapetes devem ser aspirados para diminuir depósitos de partículas de látex, e as cirurgias devem ser sempre a primeira do dia para se evitar a presença de partículas do látex em suspensão liberadas no ambiente pelas luvas de látex<sup>77</sup>.

Em estudo de coorte, pacientes sensibilizados ao látex 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 hiperreatividade brônquica e diminuição dos níveis de IgE contra látex<sup>78</sup>. Instituições que diminuíram a exposição das pessoas ao látex, trocando luvas de látex por luvas de outros materiais ou luvas de látex sem pó, apresentaram menos manifestações clínicas de alergia ao látex, mostrando que as medidas são eficientes<sup>79</sup>.

Alguns protocolos recomendam medicação profilática pré-operatória com corticosteroide e anti-histamínicos anti H1 e anti H2 em pacientes sensibilizados ao látex<sup>80</sup>. Estudos retrospectivos indicam que evitar o látex durante o procedimento é de grande valia, mas que a medicação profilática não impede a ocorrência de reações anafiláticas, e podem mascarar os sintomas iniciais de uma reação<sup>81</sup>.

### **Imunoterapia específica**

Apesar dos avanços nos estudos para o desenvolvimento de imunoterapia específica ao látex, mais segura e menos reatogênica, com extratos fracionados, isso ainda não é uma realidade prática, pois as reações à imunoterapia ainda são frequentes e a não exposição ainda é o principal tratamento para pacientes alérgicos ao látex<sup>82</sup>.

Estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, envolvendo 17 pacientes sensibilizados ao látex, a imunoterapia injetável com extrato padronizado de látex foi associada a declínio no uso de medicações e no escore de sintomas para rinoconjuntivite e pele após 12 meses. Os sintomas de asma não melhoraram e quase metade dos pacientes teve reações sistêmicas durante alguma aplicação<sup>83</sup>.

Os eventos adversos experimentados durante a imunoterapia convencional são em grande parte mediados por IgE, sugerindo que a supressão dessa reatividade dos alérgenos possa gerar reagentes mais seguros. Para alcançar a eficácia na imunoterapia, epítomos de células T CD4 dominantes devem ser mantidos<sup>84</sup>. Os mecanismos da imunoterapia incluem anergia de células T, desvio da resposta imune de Th-2 para Th-1 e indução de células T regulatórias com o aumento da produção de citocinas IL-10 e TGF-beta<sup>85</sup>.

A base para o desenvolvimento de imunoterapia menos reatogênica passa pela identificação dos alérgenos do látex clinicamente relevantes em cada grupo de risco e a caracterização das áreas de reatividade de células B e T dominantes desses alérgenos<sup>84</sup>. Progresso considerável tem sido feito no desenvolvimento de imunoterapia hipoalérgica por

técnicas de recombinação de DNA, modificação química de aminoácidos, com a adição de cadeias laterais, ou a conjugação e polimerização de alérgenos, feito com sucesso para as frações do látex Hev b5 e Hev b6.01<sup>86,87</sup>; por pequenos peptídeos sintéticos representando epítopos de células T dominantes, como feito para as frações Hev b1 e Hev b3<sup>88</sup>; ou por expressão bacteriana, como na fração recombinante Hev b13<sup>89</sup>. Em todos os casos, o objetivo é a anulação da reatividade da IgE. A utilização de moléculas recombinantes purificadas ou peptídeos sintéticos de alérgenos específicos do látex oferece a vantagem da facilidade de padronização e preparação de reagentes para o uso clínico, além de se evitar o risco de sensibilização para as demais frações presentes nos extratos não fracionados<sup>84</sup>.

Leynadier et al. demonstraram ter o omalizumabe efeitos clinicamente relevantes para pele e olhos de trabalhadores da área de saúde com alergia ocupacional ao látex<sup>90</sup>.

No estudo de Blanco et al., comparando pacientes alérgicos ao látex com e sem síndrome látex-fruta, não observou-se associação entre antígenos HLA classe I, mas sim com os de HLA classe II, com síndrome látex-fruta. Tal associação se deu entre os alelos de classe II HLA-DQB1\*0201, DRB1\*0301 e \*0901, bem como com ao HLA-DR grupo funcional E nos pacientes alérgicos ao látex com síndrome látex-fruta, ao passo que nos alérgicos ao látex sem síndrome látex-fruta a associação foi com HLA-DQB1\*0202, e DRB1\*0701 e \*1101<sup>91</sup>.

Sondas genéticas têm sido utilizadas na tentativa de se identificar regiões cromossômicas relevantes para a alergia e fenótipos relacionados, tais como asma e atopia<sup>92</sup>. Entre as ligações mais promissoras, há um *locus* no cromossomo 6, que corresponde à região HLA; um grupo de genes para citocinas no cromossomo 5, que inclui o gene para IL-4; e outro *locus* no cromossomo 11, contendo o gene da cadeia  $\beta$  do receptor de alta afinidade para IgE (Fc $\epsilon$ RI- $\beta$ )<sup>93</sup>. Produtos destes genes desempenham papel fundamental nas reações alérgicas quanto à apresentação de antígenos, à síntese de IgE, e ativação de mastócitos, respectivamente<sup>91</sup>.

Estudos recentes sugerem que o agrupamento de alelos HLA-DR em subcategorias funcionais pode ajudar as associações de HLA com doenças alérgicas<sup>94</sup>. IL4-R1, localizado no segundo intron do gene IL-4 (cromossomo 5q31-q33), mostrou forte associação com IgE total<sup>95</sup>. Fc $\epsilon$ RI- $\beta$ ca, localizado no quinto intron do gene Fc $\epsilon$ RI- $\beta$  (cromossomo 11q13), mostrou ligação com atopia, asma e IgE total<sup>96</sup>. O antígeno DQ8 HLA classe II e o haplótipo HLA-DR4-DQ8, parecem estar associados à alergia a heveína (rHev b 6.02) em profissionais de saúde<sup>97</sup>.

Níveis significativos de endotoxinas são encontrados nas luvas de látex, e tem sido sugerido que estes níveis seriam capazes de induzir sintomas respiratórios semelhantes aos associados à alergia ao látex<sup>98</sup>. As propriedades inflamatórias das endotoxinas estão bem documentadas. Estudos têm demonstrado que a exposição à endotoxina induz complicações respiratórias<sup>99</sup>, infiltração pulmonar por macrófagos e neutrófilos em camundongos<sup>100</sup> e aumento de mediadores pró-inflamatórios (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, e IL-8) e TH1 (IL-12 e IFN- $\gamma$ ) por células T ativadas e macrófagos<sup>101</sup>. Estudos recentes

também sugeriram associação entre exposição à endotoxina inalada precocemente na vida e redução na incidência de doenças alérgicas<sup>102</sup>. Slater et al. demonstraram que a exposição simultânea a látex e endotoxina aumenta os níveis de Hev b5 recombinante (r Hev b5) e IgG1 em ratos<sup>103</sup>. Já Howell et al. demonstraram que essa exposição simultânea é capaz de inibir o desenvolvimento de IgE sérica específica e a hiperreatividade brônquica específica para látex, enquanto aumenta a hiperreatividade brônquica inespecífica e a alveolite<sup>104</sup>. Slater et al. usaram quantidade de endotoxinas quase 10.000 vezes maior que Howell et al., além de usarem apenas a fração r Hevb5 em seu estudo. Além disso, Howell et al. usaram mais de 60 proteínas antigênicas incluindo todas as frações do látex, em seu estudo. Essas diferenças podem justificar os resultados conflitantes.

Recentemente, Ünsel et al. empregaram com sucesso o teste de provocação nasal (TPN) pela primeira vez no diagnóstico de alergia ao látex, demonstrando ser um método mais sensível em relação ao desencadeamento com luva de látex para o diagnóstico de alergia ao látex tipo 1 em pacientes com rinite<sup>105</sup>.

Apesar de todo esse avanço no conhecimento sobre a alergia ao látex nas últimas décadas, em muitos países, como o Brasil, o cuidado ao paciente com alergia ao látex ainda é deficitário. Desde a dificuldade em se montar uma sala cirúrgica "latex-free" até a falta de recursos para pesquisa em alergia ao látex, nos deparamos com uma realidade que dificulta o cuidado para com o paciente alérgico ao látex. Até mesmo o diagnóstico de alergia ao látex fica penoso pela falta de extrato de látex padronizado disponível.

Por tudo isso, a alergia ao látex se mostra um tema atual e que ainda tem muito a ser aprofundado. 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.

## Referências

1. Weissman DN, Lewis DM. Allergic and latex-specific sensitization: route, frequency, and amount of exposure that are required to initiate IgE production. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110: S57-63.
2. Yunginger J. Natural rubber latex allergy. 7 ed. Adkinson Jr NF BB, Busse WW, Holgate ST, Lemanske Jr RF, Simons FER, editor. Philadelphia, Pensilvania: Mosby; 2009.
3. Niggemann B, Bauer A, Jendroska K, Wahn U. Latex allergy as a cause of eosinophilia in cerebrospinal fluid in a child with a ventricular shunt. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:849-50.
4. Rendeli C, Nucera E, Ausili E, Tabacco F, Roncallo C, Pollastrini E, et al. Latex sensitisation and allergy in children with myelomeningocele. *Childs Nerv Syst* 2006;22:28-32.
5. Kelly KJ, Pearson ML, Kurup VP, Havens PL, Byrd RS, Setlock MA, et al. A cluster of anaphylactic reactions in children with spina bifida during general anesthesia: epidemiologic features, risk factors, and latex hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:53-61.

6. Pasquariello CA, Lowe DA, Schwartz RE. Intraoperative anaphylaxis to latex. *Pediatrics* 1993;91:983-6.
7. Condemni JJ. Allergic reactions to natural rubber latex at home, to rubber products, and to cross-reacting foods. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110(2):S107-10.
8. Geller, M; Paiva, TCB; Geller, P. Alergia ao látex mediada por IgE em Centro Cirúrgico. *Rev Bras Alergia Imunopatol.* 1997;20(5):166-8.
9. Buss ZS, Fröde TS. Latex allergen sensitization and risk factors due to glove use by health care workers at public health units in Florianópolis, Brazil. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007;17(1):27-33.
10. Lopes RAM, Benatti MCC, Zollner RL. Occupational exposure of Brazilian neonatal intensive care workers to latex antigens. *Allergy* 2004;59:107-10.
11. Fernandes AC, Bitu SOB, Violante Júnior FH. Alergia ao látex em pacientes portadores de mielomeningocele. *Rev Bras Ortop* 2006;41(6):217-20.
12. Hosler D, Burkett SL, Tarkanian MJ. Prehistoric polymers: rubber processing in ancient mesoamerica. *Science* 1999;284(5422):1988-91.
13. Ownby DR. A history of latex allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110(2):S27-32.
14. Lorenzi H. Árvores brasileiras: Manual de identificação e cultivo de plantas arbóreas nativas do Brasil. 3 ed. Nova Odessa: Editora Plantarum; 2000. 384p.
15. Azzini A, Gonçalves PS, Gondim-Tomaz RMA. O diâmetro dos tubos crivados e a produção de borracha em clones de seringueira. *Bragantia* 1998;57(1).
16. Nel A, Gujuluva C. Latex antigens: identification and use in clinical and experimental studies, including crossreactivity with food and pollen allergens. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;81(5):388-96.
17. Ylitalo L, Makinen-Kiljunen S, Turjanmaa K, Palosuo T, Reunala T. Cow's milk casein, a hidden allergen in natural rubber latex gloves. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104(1):177-80.
18. 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(2):262-70.
19. Randers-Pehrson J. The surgeon's glove. Thomas CC, editor. Springfield (IL); 1960.
20. Ownby DR, Ownby HE, McCullough J, Shafer AW. The prevalence of anti-latex IgE antibodies in 1000 volunteer blood donors. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97(6):1188-92.
21. Roberts G, Lack G, Northstone K, Golding J. Prevalence of latex allergy in the community at age 7 years. *Clin Exp Allergy* 2005;35(3):299-300.
22. 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(5):621-5.
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(5):950-4.
24. 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(1):31-4.
25. 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(6):515-22.
26. Baur X. Epidemiology of latex sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111(3):652.
27. Bousquet J, Flahault A, Vandenplas O, Ameille J, Duron JJ, Pecquet C, et al. Natural rubber latex allergy among health care workers: a systematic review of the evidence. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118(2):447-54.
28. 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(2):171-8.
29. 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(5):690-7.
30. Recommendations for prevention of HIV transmission in health-care settings. *MMWR* 1987;36(2):1-18.
31. Guidelines for prevention of transmission of human immunodeficiency virus and hepatitis B virus to health-care and public-safety workers. *MMWR* 1989;38(6):1-37.
32. Shuirmann D. Pharmacometrics: a comparison of the two one-sided tests procedure and the power approach for assessing the equivalence of average bioavailability. *J Pharmacokinet Biopharm* 1987;15:657-80.
33. Ahmed DD, Sobczak SC, Yunginger JW. Occupational allergies caused by latex. *Immunol Allergy Clin North Am* 2003;23(2):205-19.
34. Phillips ML, Meagher CC, Johnson DL. What is "powder free"? Characterisation of powder aerosol produced during simulated use of powdered and powder free latex gloves. *Occup Environ Med* 2001;58(7):479-81.
35. 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(1):24-7.
36. Poley GE, Jr, Slater JE. Latex allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105(6):1054-62.
37. Blanco C, Carrillo T, Castillo R, Quiralte J, Cuevas M. Latex allergy: clinical features and cross-reactivity with fruits. *Ann Allergy* 1994;73(4):309-14.
38. Brehler R, Theissen U, Mohr C, Luger T. "Latex-fruit syndrome": frequency of cross-reacting IgE antibodies. *Allergy* 1997;52(4):404-10.
39. Blanco C. Latex-fruit syndrome. *Curr Allergy Asthma Rep* 2003;3(1):47-53.
40. Gaspar A, Pires G, Matos V, Loureiro V, Almeida MM, Pinto JR. Prevalence and Risk Factors for Latex-Fruit Syndrome in patients with Latex Allergy. *Rev Port Imunoalergol* 2004;12:209-23.
41. Leynadier F, Pecquet C, Dry J. Anaphylaxis to latex during surgery. *Anaesthesia* 1989;44(7):547-50.
42. M'Raihi L, Charpin D, Pons A, Bongrand P, Vervloet D. Cross-reactivity between latex and banana. *J Allergy Clin Immunol* 1991;87:129-30.
43. Sanchez-Monge R, Blanco C, Perales AD, Collada C, Carrillo T, Aragoncillo C, et al. Class I chitinases, the panallergens responsible for the latex-fruit syndrome, are induced by ethylene treatment and inactivated by heating. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106(1):190-5.
44. Xia J-Q, Rickaby DA, Hebderson JD, Kelly KJ, Dawson CA, Fink JN. The major latex allergen Hev b 6 elicit allergic response in a mouse model of latex allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107(Suppl): S320.
45. Chen Z, Posch A, Cremer R, Raulf-Heimsoth M, Baur X. Identification of hevein (Hev b 6.02) in Hevea latex as a major cross-reacting allergen with avocado fruit in patients with latex allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102(3):476-81.
46. Iseli B, Boller T, Neuhaus JM. The N-terminal cysteine-rich domain of tobacco class I chitinase is essential for chitin binding but not for catalytic or antifungal activity. *Plant Physiol* 1993;103(1):221-6.
47. Lee HI, Broekaert WF, Raikhel NV. Co- and post-translational processing of the hevein preproprotein of latex of the rubber tree (*Hevea brasiliensis*). *J Biol Chem* 1991;266(24):944-8.
48. Diaz-Perales A, Collada C, Blanco C, Sanchez-Monge R, Carrillo T, Aragoncillo C, et al. Cross-reactions in the latex-fruit syndrome: A relevant role of chitinases but not of complex asparagine-linked glycans. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104(3):681-7.
49. Karisola P, Kotovuori A, Poikonen S, Niskanen E, Kalkkinen N, Turjanmaa K, et al. Isolated hevein-like domains, but not 31-kd endochitinases, are responsible for IgE-mediated in vitro and in vivo reactions in latex-fruit syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(3):598-605.

50. Salcedo G, Diaz-Perales A, Sanchez-Monge R. The role of plant panallergens in sensitization to natural rubber latex. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001;1:177-83.
51. Hochleitner BW, Menardi G, Haussler B, Ulmer H, Kofler H, Reider N. Spina bifida as an independent risk factor for sensitization to latex. *J Urol* 2001;166(6):2370-3.
52. Bernstein DI, Biagini RE, Karnani R, Hamilton R, Murphy K, Bernstein C, et al. In vivo sensitization to purified *Hevea brasiliensis* proteins in health care workers sensitized to natural rubber latex. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(3):610-6.
53. 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(4):621-7.
54. Peixinho C, Tavares-Ratado P, Tomas MR, Taborda-Barata L, Tomaz CT. Latex allergy: new insights to explain different sensitization profiles in different risk groups. *Br J Dermatol* 2008;159:132-6.
55. Downing J. Dermatitis from rubber gloves. *N Engl J Med* 1933;208:196-8.
56. Stern G. Überempfindlichkeit gegen Kautschuk als ursache von Urticaria und Quinckeschem Ödem. *Klin Wochenschr* 1927;6:1096-7.
57. Grimm A. Überempfindlichkeit gegen Kautschuk als ursache Von Urticaria und Quinckeschem Ödem. *Klin Wochenschr* 1927;6:1479.
58. Nutter AF. Contact urticaria to rubber. *Br J Dermatol* 1979;101(5):597-8.
59. Forstrom L. Contact urticaria from latex surgical gloves. *Contact Dermatitis* 1980;6(1):33-4.
60. Turjanmaa K, Reunala T, Tuimala R, Karkkainen T. Severe IgE mediated allergy to surgical gloves [abstract]. *Allergy* 1984;39: S2.
61. Turjanmaa K. Incidence of immediate allergy to latex gloves in hospital personnel. *Contact Dermatitis* 1987;17(5):270-5.
62. Seaton A, Cherrie B, Turnbull J. Rubber glove asthma. *Br Med J* 1988;296(6621):531-2.
63. Slater JE. Rubber anaphylaxis. *N Engl J Med* 1989;320(17): 1126-30.
64. Turjanmaa K, Reunala T. Condoms as a source of latex allergen and cause of contact urticaria. *Contact Dermatitis* 1989;20(5):360-4.
65. Allergic reactions to latex-containing medical devices. *NEHW* 1991;11(3):5.
66. 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(10):1204-9.
67. Pumphrey RS, Duddridge M, Norton J. Fatal latex allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107(3):558.
68. Liccardi G, D'Amato G, Canonica GW, Salzillo A, Piccolo A, Passalacqua G. Systemic reactions from skin testing: literature review. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006;16(2):75-8.
69. Nettis E, Dambra P, Traetta PL, Loria MP, Ferrannini A, Tursi A. Systemic reactions on SPT to latex. *Allergy* 2001;56(4):355-6.
70. Nicolaou N, Johnston GA. Anaphylaxis following prick testing with natural rubber latex. *Contact Dermatitis* 2002;47(4):251-2.
71. 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(5):836-42.
72. Kurtz KM, Hamilton RG, Schaefer JA, Primeau MN, Adkinson NF, Jr. Repeated latex aeroallergen challenges employing a hooded exposure chamber: safety and reproducibility. *Allergy* 2001;56(9):857-61.
73. Hamilton RG, Biagini RE, Krieg EF. Diagnostic performance of Food and Drug Administration-cleared serologic assays for natural rubber latex-specific IgE antibody. The Multi-Center Latex Skin Testing Study Task Force. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103(5):925-30.
74. 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(3):350-3.
75. Klein RC, Party E, Gershey EL. Virus penetration of examination gloves. *Biotechniques* 1990;9(2):196-9.
76. Rego A, Roley L. In-use barrier integrity of gloves: latex and nitrile superior to vinyl. *Am J Infect Control* 1999;27(5):405-10.
77. Task Force on Allergic Reactions to Latex. American Academy of Allergy and Immunology. Committee report. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92(1):16-8.
78. 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(1):125-30.
79. Liss GM, Tarlo SM. Natural rubber latex-related occupational asthma: association with interventions and glove changes over time. *Am J Ind Med* 2001;40(4):347-53.
80. Kwittken PL, Becker J, Oyefara B, Danziger R, Pawlowski NA, Sweinberg S. Latex hypersensitivity reactions despite prophylaxis. *Allergy Proc* 1992;13(3):123-7.
81. Setlock MA, Cotter TP, Rosner D. Latex allergy: failure of prophylaxis to prevent severe reaction. *Anesth Analg* 1993;76(3):650-2.
82. Sastre J, Fernandez-Nieto M, Rico P, Martin S, Barber D, Cuesta J, et al. Specific immunotherapy with a standardized latex extract in allergic workers: a double-blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(5):985-94.
83. 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(3):585-90.
84. Rolland JM, Drew AC, O'Hehir RE. Advances in development of hypoallergenic latex immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5(6):544-51.
85. Till SJ, Francis JN, Nouri-Aria K, Durham SR. Mechanisms of immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113(6):1025-34.
86. 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(4):2621-8.
87. 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(6):1069-76.
88. Bohle B, Wagner B, Vollmann U, Buck D, Niggemann B, Szepefalusi 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(8):4393-8.
89. 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(23):23933-41.
90. Leynadier F, Doudou O, Gaouar H, Le Gros V, Bourdeix I, Guyomarch-Cocco L, et al. Effect of omalizumab in health care workers with occupational latex allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113(2):360-1.
91. Blanco C, Sanchez-Garcia F, Torres-Galvan MJ, Dumpierrez AG, Almeida L, Figueroa J, et al. Genetic basis of the latex-fruit syndrome: association with HLA class II alleles in a Spanish population. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114(5):1070-6.
92. Steinke JW, Borish L, Rosenwasser LJ. Genetics of hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(2):S495-501.
93. Borish L. Genetics of allergy and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;82(5):413-24.
94. Ou D, Mitchell LA, Tingle AJ. A new categorization of HLA DR alleles on a functional basis. *Hum Immunol* 1998;59(10):665-76.
95. Marsh DG, Neely JD, Breazeale DR, Ghosh B, Freidhoff LR, Ehrlich-Kautzky E, et al. Linkage analysis of IL4 and other chromosome 5q31.1 markers and total serum immunoglobulin E concentrations. *Science* 1994;264(5162):1152-6.

96. Folster-Holst R, Moises HW, Yang L, Fritsch W, Weissenbach J, Christophers E. Linkage between atopy and the IgE high-affinity receptor gene at 11q13 in atopic dermatitis families. *Hum Genet* 1998;102(2):236-9.
97. Rihs HP, Chen Z, Rueff F, Cremer R, Raulf-Heimsoth M, Baur X, et al. HLA-DQ8 and the HLA-DQ8-DR4 haplotype are positively associated with the hevein-specific IgE immune response in health care workers with latex allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110(3):507-14.
98. Williams PB, Halsey JF. Endotoxin as a factor in adverse reactions to latex gloves. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;79(4):303-10.
99. Ginanni R, Michel O, Sergysels R, Duchateau J. Characteristics of the bronchial obstructive response induced by inhalation of endotoxins. *Eur Respir J* 1991;4(2):251-2.
100. Vernooy JH, Dentener MA, van Suylen RJ, Buurman WA, Wouters EF. Long-term intratracheal lipopolysaccharide exposure in mice results in chronic lung inflammation and persistent pathology. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002;26(1):152-9.
101. Salkowski CA, Detore GR, Vogel SN. Lipopolysaccharide and monophosphoryl lipid A differentially regulate interleukin-12, gamma interferon, and interleukin-10 mRNA production in murine macrophages. *Infect Immun* 1997;65(8):3239-47.
102. Gehring U, Bischof W, Fahlbusch B, Wichmann HE, Heinrich J. House dust endotoxin and allergic sensitization in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(7):939-44.
103. Slater JE, Paupore EJ, Elwell MR, Truscott W. Lipopolysaccharide augments IgG and IgE responses of mice to the latex allergen Hev b 5. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102(6):977-83.
104. Howell MD, Tomazic VJ, Leakakos T, Truscott W, Meade BJ. Immunomodulatory effect of endotoxin on the development of latex allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113(5):916-24.
105. Unsel M, Mete N, Ardeniz O, Goksel S, Ersoy R, Sin A, et al. The importance of nasal provocation test in the diagnosis of natural rubber latex allergy. *Allergy* 2009;64(6):862-7.

## Correspondência:

Adriano Bueno de Sá  
Rua dos Otonis 725, Vila Clementino  
CEP 04025-002, São Paulo, SP, Brasil  
Tel/fax: + 55 11 5579 1590  
E-mail: adriano1976@hotmail.com